

**Die Praxis der Tumorklassifikation in der
toxikologischen Literatur am Beispiel von Leber- und
Lungentumoren bei Maus und Ratte**

Monika Piecha

München 1989

Aus dem Institut für Pathologie
der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Neuherberg
Direktor: Prof. Dr. W. Gössner
Arbeit angefertigt unter Leitung von
Prof. Dr. A. Luz

Vorgelegt über das Institut für Tierpathologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
Vorstand: Prof. Dr. E. Dahme

DIE PRAXIS DER TUMORKLASSIFIKATION IN DER TOXIKOLOGISCHEN
LITERATUR AM BEISPIEL VON LEBER- UND LUNGENTUMOREN
BEI MAUS UND RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

eingereicht von
Monika Piecha
aus Bad Nauheim

München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

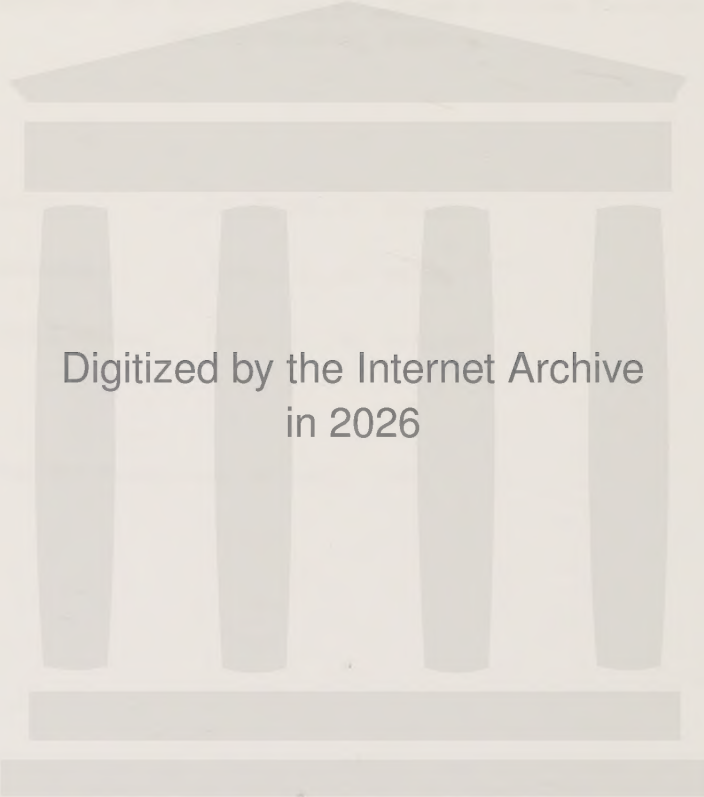
Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. E. Dahme

Korreferent: Prof. Dr. K. Tempel

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	
2.1. Auswahl der untersuchten Veröffentlichungen	5
2.2. Auswertung der Beiträge	7
2.3. Auswertung der Klassifikationsreferenzen	9
3. Ergebnisse	
3.1. Maus, Leber	11
3.1.1. Klassifizierte Beiträge und zitierte Referenzen	11
3.1.2. Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation	30
3.1.3. Beiträge ohne Tumorbeschreibung	34
3.1.4. Angaben zur pathologisch-histologischen Untersuchung	34
3.2. Ratte, Leber	40
3.2.1. Klassifizierte Beiträge und zitierte Referenzen	40
3.2.2. Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation	55
3.2.3. Beiträge ohne Tumorbeschreibung	58
3.2.4. Angaben zur pathologisch-histologischen Untersuchung	61
3.3. Maus, Lunge	67
3.3.1. Klassifizierte Beiträge und zitierte Referenzen	67
3.3.2. Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation	85
3.3.3. Beiträge ohne Tumorbeschreibung	85
3.3.4. Angaben zur pathologisch-histologischen Untersuchung	90
3.4. Ratte, Lunge	93
3.4.1. Klassifizierte Beiträge und zitierte Referenzen	93
3.4.2. Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation	108
3.4.3. Beiträge ohne Tumorbeschreibung	108
3.4.4. Zusammenfassung der Angaben zur Metastasierung	111
4. Diskussion	
4.1. Maus, Leber	114
4.2. Ratte, Leber	122
4.3. Maus, Lunge	128
4.4. Ratte, Lunge	137

4.5. Vergleich der Problematik der Tumor- klassifikation der vier Teilgebiete und ihrer Relevanz für die Karzinogenitäts- prüfung von Stoffen	141
5. Zusammenfassung	148
6. Summary	151
7. Literaturverzeichnis	154

Anhang	Seite
Anhang 1: Kurzbeschreibungen der Referenzen zur Klassifikation hepatozellulärer Tumoren der Maus	1
Anhang 2: Kurzbeschreibungen der Referenzen zur Klassifikation hepatozellulärer Tumoren der Ratte	14
Anhang 3: Kurzbeschreibungen der Referenzen zur Klassifikation epithelialer Lungentumoren der Maus	27
Anhang 4: Kurzbeschreibungen der Referenzen zur Klassifikation epithelialer Lungentumoren der Ratte	42
Anhang 5: Liste der 203 ausgewerteten Ver- öffentlichungen	49

Abkürzungsverzeichnis

ATP-ase	: Adenosin 5`-Triphosphatase
ChemG	: Chemikaliengesetz
diff.	: differenziert
EM	: Elektronenmikroskop(isch)
ER	: Endoplasmatisches Retikulum
hepatozell.	: hepatozellulär
IARC	: International Agency for Research on Cancer
ILAR	: Institute of Laboratory Animals Resources
ILSI	: International Life Sciences Institute
IRLG	: Interagency Regulatory Liaison Group
Ref.	: Referenz
UICC	: Union International contre le Cancer
V	: Verordnung

1. Einleitung

Tierexperimente sind ein erforderlicher Bestandteil der Überprüfung chemischer Stoffe auf ihre Gefährlichkeit für den Menschen (Homburger 1983).

Zwar hat der bundesdeutsche Gesetzgeber bei der Neufassung des Chemikaliengesetzes (ChemG) auf die gesetzlich verankerte Anordnung von Tierversuchen verzichtet - womit er mit der 6. EG-Änderungsrichtlinie (Richtlinie 79/831/EWG), die als maßgebliche europarechtliche Vorschrift die Grundlage des bundesdeutschen Gesetzes darstellt (Kippels & Töpner 1982) und in der die Durchführung von Tierversuchen gefordert wird, nicht in Einklang steht (Rehbinder et al. 1985) - doch sind in der nach §10 ChemG erlassenen Anmelde- und Prüfnachweisverordnung (ChemG Anmelde- und PrüfnachweisV) diverse Tierversuche vorgeschrieben.

Darüber hinaus erfordert aber auch schon die in §13 ChemG festgelegte Zuordnung der Stoffe zu verschiedenen Gefährlichkeitsmerkmalen die Durchführung von Tierversuchen, da die meisten dieser Merkmale durch ihre Wirkung auf Tiere definiert sind (§1 ChemG GefährlichkeitsmerkmaleV).

Ebenso wie das ChemG, so schreibt auch das Arzneimittelgesetz nicht per se, sondern über eine Verwaltungsvorschrift (Richtlinie über die Prüfung von Arzneimitteln) die tierexperimentelle Prüfung neuer Arzneimittel als Zulassungsvoraussetzung vor (Sander & Köbner 1987).

Die im Tierexperiment zu überprüfenden Merkmale eines Stoffes sind nur teilweise quantitativ erfaßbar (z.B. durch LD₅₀ Tests), oft müssen Veränderungen verschiedener Organsysteme qualitativ beurteilt werden. So beruht z.B. die Definition von "krebserzeugend", wie sie in Abs.1 Nr.11 der ChemG GefährlichkeitsmerkmaleV gegeben wird, u.a. darauf, daß "die Häufigkeit bösartiger Geschwülste in einem ...Tierversuch... erhöht wurde".

Tumoröse Veränderungen, die im Rahmen eines Tierversuches festgestellt werden, müssen also quantitativ erfaßt und auf ihre Dignität hin beurteilt werden.

Die postmortale pathologische Diagnose ist demnach ein entscheidender Punkt bei der Auswertung von Karzinogenitätsversuchen (Amato & Lagakos 1988).

Häufig kommen jedoch verschiedene Pathologen bei der Untersuchung desselben Materials zu differierenden Beurteilungen der beobachteten morphologischen Veränderungen (Ward 1983, Stanley & Matthews 1981).

Ein von Takayama durchgeführtes Experiment veranschaulicht die Schwierigkeiten von Pathologen, zu einer übereinstimmenden Bewertung tumoröser Veränderungen - in diesem Fall der Leber von Mäusen - zu kommen: Er bat 15 experimentell tätige Pathologen um die Erstellung histologischer Diagnosen zu 43 Fällen induzierter oder spontaner Tumoren. Nur in fünf Fällen kamen alle 15 Pathologen zur gleichen Diagnose (Takayama 1985).

Amato und Lagakos (1988), die beim Vergleich der Diagnosen von sieben Pathologen zu Blasen- und hepatozellulären Tumoren von BALB/c-Mäusen ebenfalls beträchtliche Differenzen feststellten, führen diese Unterschiede bei der Beurteilung auf zwei Ursachen zurück:

1. Die Verwendung abweichender Definitionen, was bzw. was nicht als Karzinom zu bezeichnen sei;
2. Persönliche Umstände, wie z.B. Müdigkeit, die die Bewertung beeinflussen können.

Während die zweite Ursache nur durch wiederholte Untersuchung durch denselben Pathologen (Amato & Lagakos 1988) oder durch die Beurteilung durch mehrere Personen (Ward et al. 1978) beseitigt werden könnte, muß zum Ausschalten der ersten Ursache für eine einheitliche Klassifikation und Nomenklatur gesorgt werden. Nur, wenn in jedem Fall die gleiche Terminologie benutzt wird, um den gleichen Tumor zu beschreiben, können die Ergebnisse, zu denen verschiedene Labors bei der Beurteilung von Tumoren kommen, miteinander verglichen werden (Higginson 1979).

Daher hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die meisten Organsysteme beim Menschen histologische Klassifikationen erarbeiten lassen und in einer Publikationsreihe (International Histological Classification of Tumours) veröffentlicht.

Angelehnt an diese Systematik der humanen Tumoren wurde, ebenfalls auf Veranlassung der WHO, eine histologische Klassifikation von Tumoren der Haustiere festgelegt (Beveridge & Sobin 1974 und 1976).

Für die Tumoren der Labortiere war es die International Agency for Research on Cancer (IARC) - eine zum Rahmen der WHO gehörende Organisation - die für die Erarbeitung von histologischen Klassifikationen sorgte (Turusov 1973, 1976, 1979 und 1982).

Neben der WHO und den ihr angegliederten Organisationen befassen sich jedoch auch zahlreiche andere Organisationen, Komitees, Arbeitsgruppen und auch einzelne Wissenschaftler mit der Erarbeitung neuer oder Modifizierung bestehender Klassifikationen. So wird z.Zt. eine, vom International Life Science Institute (ILSI) ausgehende Bücherserie veröffentlicht, als deren Zweck die Vereinheitlichung der verwendeten Klassifikation und damit die Erleichterung der Kommunikation zwischen Personen, die in verschiedenen Formen mit der Karzinogenitätsüberprüfung von Stoffen befaßt sind, angegeben wird [Jones et al.(Hrsg.) 1983, 1985, 1986, 1987 und 1988].

In dieser Arbeit soll, beschränkt auf die epithelialen Lungen- und hepatozellulären Tumoren der beiden am häufigsten verwendeten Versuchstierarten Ratte und Maus (Homburger 1983, Faensen 1983), anhand der Untersuchung ausgewählter Veröffentlichungen

- ein Überblick über die z.Zt. benutzten Tumorklassifikationen, ihre Verbreitung und ihre Inhalte gegeben werden;
- versucht werden, wesentliche Unterschiede, aber auch Übereinstimmungen dieser Klassifikationen darzustellen;
- ein Vergleich zwischen den von den ausgewählten Arbeiten

- zitierten und den von IARC und ILSI vorgeschlagenen Klassifikationen durchgeführt werden;
- bei Veröffentlichungen, die auf keine Klassifikation Bezug nehmen, die Praxis der Einteilung und Benennung der gefundenen Tumoren und - gegebenenfalls - deren Änderung während des Untersuchungszeitraums von 15 Jahren aufgezeigt werden;
 - auf eventuell bestehende Abhängigkeiten zwischen dem Vorgehen bei der Diagnosestellung und der verwendeten Nomenklatur hingewiesen werden.

2. Material und Methode

2.1. Auswahl der untersuchten Veröffentlichungen

Zur Lösung der gestellten Aufgabe mußte zunächst eine Auswahl aus der tierexperimentellen Literatur getroffen werden. Der Untersuchungszeitraum wurde auf 15 Jahre (1972 bis einschließlich 1986) festgelegt.

Dann wurden sechs Zeitschriften ausgewählt, die erfahrungsgemäß viele Publikationen zur Untersuchung chemischer Stoffe auf ihre eventuelle karzinogene Wirkung enthalten:

Name der Zeitschrift:

Cancer Letters (erschien erstmals 1975)

Cancer Research

Food and Cosmetics Toxicology

(ab 20/1982: Food and Chemical Toxicology)

Gann (ab 76/1985: Japanese Journal of Cancer Research)

Toxicology and Applied Pharmacology

Zeitschrift für Krebsforschung (ab 93/1979: Journal of Cancer Research and Clinical Oncology)

Bei jeder dieser Zeitschriften wurde das Inhaltsverzeichnis jedes Jahrgangs auf Artikel zur chemischen Karzinogenese bei Maus oder Ratte hin abgesucht. Wurde ein entsprechender Titel gefunden, so wurde anhand der Zusammenfassung zu Beginn des Artikels festgestellt, ob in dem durchgeführten Versuch - bzw. in einem der durchgeführten Versuche - hepatozelluläre Tumoren oder epitheliale Lungentumoren gefunden worden waren.

Wenn in der Zusammenfassung dazu keine Angaben gefunden wurden, wurde der gesamte Artikel durchgesehen.

Es wurden nur solche Artikel ausgewählt, bei denen mindestens eines der beschriebenen Experimente folgende Bedingungen erfüllte:

1. Keine (vollständige oder teilweise) Entfernung von Organen bei den Versuchstieren vor oder während des Versuchs.
2. Applikation nur einer zu untersuchenden Substanz während des gesamten Versuchs.
3. Eine Mindestzahl von fünf hepatozellulären Tumoren bzw. epithelialen Lungentumoren mußte gefunden worden sein.
4. Es mußten bei mindestens einer Versuchstiergruppe Tumoren durch die applizierte Substanz induziert worden sein.

Der Nachweis der Induktion von Tumoren erfolgte meist durch die Angabe der statistischen Signifikanz des Anstiegs der Tumorinzidenz gegenüber der Kontrollgruppe. Da aber häufig Angaben zur Signifikanz fehlten, wurde auch allein die Bewertung der Autoren, daß die Applikation der untersuchten Substanz zu einem Anstieg der Tumorinzidenz geführt habe, als ausreichend betrachtet.

Sonst gab es keinerlei Beschränkung für die auszuwählenden Artikel; so blieben auch Art und Zeitpunkt der Exposition (z.B. auch in utero), Stamm und Alter der Tiere (z.B. auch Neugeborene) sowie genetische Besonderheiten (z.B. Mäuse mit dem Gen für Haarlosigkeit/Athymie) ohne Einfluß auf die Auswahl.

Nach dem vorangehend beschriebenen Verfahren wurden 203 Artikel ausgewählt. Unter diesen 203 Artikeln befanden sich 13, die in der Rubrik "communication" bzw. "note" zu finden waren. Da sie sich in den für diese Untersuchung wichtigen Angaben nicht von den "regular papers" unterschieden, wurden sie auch aufgenommen und werden im Weiteren nicht gesondert erwähnt.

Da in einigen Veröffentlichungen Ratte und Maus und/oder Leber und Lunge behandelt wurden, ergab sich aus den 203 Artikeln die Zahl von 250 zu untersuchenden Beiträgen.

2.2. Auswertung der Beiträge

Auf folgende Angaben hin wurde jeder der 250 Beiträge untersucht:

1. Angabe einer Quelle zur Tumorklassifikation:

Zunächst wurde festgehalten, ob überhaupt eine Quelle zur Tumorklassifikation genannt wurde ("klassifizierte" Beiträge im Gegensatz zu den "unklassifizierten" Beiträgen ohne Quellenangabe). Bei der Nennung mehrerer Quellen wurde jede als eigenständige Referenz gezählt. Dabei wurden nicht nur explizite Aussagen zur Verwendung einer Tumorklassifikation (z.B.: "... klassifiziert gemäß ...") als Quellenangabe gewertet, sondern auch Formulierungen, die die Übereinstimmung der gefundenen Tumoren mit bereits früher Beschriebenen ausdrückten (z.B.: "... die Pathologie der Tumoren war wie früher beschrieben ..." mit folgender Quellenangabe). Diese Quellenangaben wurden an den verschiedensten Stellen der Veröffentlichungen gemacht (im "Material und Methode"-Teil, in den Erläuterungen oder auch erst in der Diskussion).

2. Verwendete Tumorbezeichnungen:

Jeweils die genaueste Tumorbezeichnung, die in einem Beitrag zu finden war, wurde festgehalten. Wenn z.B. im gesamten Text eines Beitrags ständig von "Leberzelltumor" die Rede war, in einer Tabelle aber von "Leberzellkarzinom" gesprochen wurde, so wurde nur diese letztere Bezeichnung aufgenommen. Falls sich jedoch die genauere Bezeichnung nur auf einen Teil der Gesamtzahl der Tumoren bezog - wobei die genauere Bezeichnung des anderen Teils ausblieb - wurde sowohl die allgemeinere Bezeichnung als auch die genauere Bezeichnung dieser Teilmenge festgehalten und in den jeweiligen Tabellen entsprechend gekennzeichnet.

3. Beschreibung der gefundenen Tumoren:

Beiträge, in denen die Morphologie der Tumoren, wenn auch nur kurz, beschrieben wurde, wurden in einer Extragruppe zusammengefaßt. Nicht ausreichend war die Angabe von Differenzierungsgraden bei einem oder mehreren Tumortypen. Zu dieser Gruppe wurden auch die Beiträge gezählt, in denen eigene Klassifikationen der jeweiligen Autoren vorgestellt werden.

4. Zitierende Autorengruppen:

Um eine tatsächlich weite Verbreitung von Klassifikationen von dem bevorzugten Gebrauch durch nur wenige Autorengruppen, die aber eine große Zahl von Veröffentlichungen hervorbringen, zu unterscheiden, wurden Beiträge, die die gleiche Klassifikationsreferenz angeben, daraufhin untersucht, ob sie auf nur eine Autorengruppe zurückgehen. Als eine Autorengruppe wurde - wenn nicht anders angegeben - gewertet, sobald mindestens ein Drittel der Autoren der verschiedenen Beiträge übereinstimmten.

5. Es wurden die Angaben der einzelnen Arbeiten zur Metastasierungsfrequenz der gefundenen Tumoren zusammengestellt und versucht, die Arbeiten, die keine Referenz angeben, aufgrund der verwendeten Tumorbezeichnungen oder eventueller Beschreibungen den Klassifikationsreferenzen zuzuordnen. Dies war jedoch nicht immer möglich.

5. Untersuchungsverfahren:

Unter diesem Stichwort wurde festgehalten:

- welche Angaben über die Durchführung von pathologisch-histologischen Untersuchungen gemacht wurden;
- ob über das Auffinden von Metastasen der Leberzell- bzw. epithelialen Lungentumoren berichtet wurde.

2.3. Auswertung der Klassifikationsreferenzen

Nur eine als Referenz für die Klassifikation von Lungentumoren der Ratte genannte Habilitationsschrift konnte mittels Fernleihe nicht ausgeliehen werden und mußte daher bei der Untersuchung unberücksichtigt bleiben (siehe auch S. 93).

Um die verschiedenen Klassifikationsreferenzen näher zu beschreiben und ihre wesentlichen Unterschiede und Gemeinsamkeiten herauszufinden, wurde wie folgt vorgegangen:

1. Es wurde eine zusammenfassende Darstellung jeder Referenz angefertigt. Die Vorstellungen der Autoren bezüglich Tumorentstehung und -entwicklung und der Beziehung zu anderen Klassifikationen wurden ebenso berücksichtigt wie die Entstehungsumstände und Zielsetzung der vorgestellten Klassifikation. Diese Zusammenfassungen finden sich in den Anhängen 1 bis 4.
2. Zur besseren Übersicht wurden die für die jeweils beschriebenen Tumoren charakteristischen Merkmale in einer Tabelle zusammengestellt. Dabei wurden in erster Linie solche Merkmale berücksichtigt, die von den Autoren als besonders kennzeichnend hervorgehoben wurden und/oder die besonders häufig genannt wurden. Die Bewertung der Dignität durch die Autoren wurde hierbei berücksichtigt.
3. Die charakteristischen Merkmale der von IARC und ILSI erstellten Klassifikationen wurden ebenso erfaßt und mit denen der zitierten Referenzen verglichen.
4. Die Angaben, die in den einzelnen Referenzen zum Metastasierungsverhalten der Tumoren gemacht wurden, wurden aufgelistet und mit den Angaben der zitierenden Arbeiten verglichen.

5. Abschließend wurde versucht, bestehende formale und inhaltliche Zusammenhänge zwischen den Klassifikationsreferenzen aufzuzeigen und auf wesentliche Unterschiede hinzuweisen.

3. Ergebnisse

3.1. Maus, Leber

Unter den 250 ausgewerteten Beiträgen befinden sich 62, in denen hepatozelluläre Tumoren bei der Maus gefunden wurden. Von diesen machen 21 (34 %) Angaben zur Herkunft der benutzten Tumorklassifikation; 15 (24 %) geben eine Beschreibung der gefundenen Tumoren ab oder machen einen eigenen Vorschlag zur Klassifikation; die übrigen 26 (42 %) Arbeiten geben weder eine Quelle zur Tumorklassifikation an, noch beschreiben sie die Tumoren.

3.1.1. Klassifizierte Beiträge und zitierte Referenzen

Von den 21 klassifizierten Beiträgen werden insgesamt 12 verschiedene Quellen als Klassifikationsreferenzen angegeben (Tab. 1).

Wie Tab. 2 zu entnehmen ist, sind nur vier dieser Referenzen als Klassifikationsvorschläge konzipiert worden, die übrigen Quellen stellen Veröffentlichungen dar, in denen über die Ergebnisse von Karzinogenitätsversuchen berichtet wird.

In einer der zitierten Referenzen [(6), Drinkwater et al.] werden die gefundenen Tumoren überhaupt nicht beschrieben, sondern es wird auf eine andere Quelle verwiesen. Andere Referenzen [(4), Jones & Butler; (11) Williams et al.] geben zwar eine andere Quelle als Grundlage der von ihnen getroffenen Einteilung an, beschreiben aber die verschiedenen Tumortypen und/oder ergänzen die von ihnen genannte Quelle mit eigenen Versuchsergebnissen und Erfahrungen.

Tab. 1 Von den ausgewählten Veröffentlichungen angegebene Referenzen zur Klassifikation hepatozellulärer Tumoren der Maus
(In der Reihenfolge ihres Erscheinens)

- (1) TOTH, B., MAGEE, P.N. u. SHUBIK, P. (1964): Dimethylnitrosamine administered orally to adult and subcutaneously to newborn BALB/c mice. *Cancer Res.* 24, 1712-1721
- (2) WALKER, A.I.T., THORPE, E. u. STEVENSON, D.E. (1973): The toxicology of dielarin (HBD). Long-term oral toxicity studies in mice. *Food. Cosmet. Toxicol.* 11, 415-432
- (3) KYRIAZIS, A.P., KOKA, M. u. VESSELINOVITCH, S.D. (1974): Metastatic nature of liver tumors induced by diethylnitrosamine in mice. *Cancer Res.* 35, 3214-3223
- (4) JONES, G. u. BUTLER, W.H. (1975): Morphology of spontaneous and induced neoplasia in: W.H. BUTLER u. P.M. NEUBERNE (Hrsg.): *Mouse hepatic neoplasia*. Elsevier, Amsterdam, S. 21-57
- (5) SQUIRE, R.A. u. LEVITT, M.H. (1975): Report of a workshop on classification of specific hepatocellular lesions in rats. *Cancer Res.* 35, 3214-3223
- (6) DRINKWATER, N.R., MILLER, E.C., MILLER, J.A. u. PITOT, H.C. (1976): Hepatocarcinogenicity of estragole (1-allyl-4-methoxybenzene) and 1'-hydroxyestragole in the mouse and mutagenicity of 1'-acetoxyestragole in bacteria. *J. Natl. Cancer Inst.* 57, 1323-1331
- (7) VESSELINOVITCH, S.D., MIHAILOVICH, N. u. RAO, K.V.N. (1978): Morphology and metastatic nature of induced hepatic nodular lesions in C57BL x C3H F1 mice. *Cancer Res.* 38, 2003-2010
- (8) WARD, J.M. u. VLAHAKIS, G. (1978): Evaluation of hepatocellular neoplasms in mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 61, 807-811
- (9) TURUSOV, V.S. u. TAKAYAMA, S. (1979): Tumours of the liver in: V.S. TURUSOV (Hrsg.): *Pathology of tumours in laboratory animals*. Vol. 2: Tumours of the mouse. IARC scientific publications No. 23, Lyon, S. 193-234
- (10) WARD, J.M., BERNAL, E., BURATTO, B., GOODMAN, D.G., STRANDBERG, J.D. u. SCHUELER, R. (1979): Histopathology of neoplastic and nonneoplastic hepatic lesions in mice fed diets containing tetrachlorvinphos. *J. Natl. Cancer Inst.* 63, 111-118
- (11) WILLIAMS, G.M., HIROTA, N. u. RICE, J.M. (1979): The resistance of spontaneous mouse hepatocellular neoplasms to iron accumulation during rapid iron loading by parenteral administration and their transplantability. *Am J. Pathol.* 94, 65-74
- (12) FRITH, C.H. u. WARD, J.M. (1980): A morphologic classification of proliferative and neoplastic hepatic lesions in mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 3, 329-351

Tab. 2.1 Angaben zu den zitierten Klassifikationsreferenzen zu "Maus, Leber"

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	Als Klassifikationsvorschlag vorgestellt	Beschreibung der gefundenen Tumoren	Andere Klassifikation als Basis übernommen	Zahl der Zitate	Zahl der Autorengruppen	Autor(en) zitiert/zitieren selbst	Mit anderer Referenz zusammen zitiert
(1) Toth et al. 1964	nein	ja, kurz	nein	1	1	ja	nein
(2) Walker et al. 1973	nein	ja	nein	10	2	ja, einmal	mit (11), neunmal
(3) Kyriazis et al. 1974	nein	ja (nur ein Tumortyp gefunden)	nein	1	1	ja	mit (7)
(4) Jones & Butler 1975	ja	ja	ja, (2), Ergänzungen, eigene Beurteilung	3	1	nein	immer mit (6)
(5) Squire & LeVitt 1975	ja	ja	nein	1	1	nein	nein
(6) Drinkwater et al. 1976	nein	nein	ja, (4), abweichende Beurteilung der Dignität	3	1	ja	immer mit (4)
(7) Vesselinovich et al. 1978	nein	ja	nein	2	1	ja	einmal mit (3)
(8) Ward & Vlahakis 1978	nein	ja	nein	1	1	ja	mit (10) und (12)

Tab. 2.2 Angaben zu den zitierten Klassifikationsreferenzen zu "Maus, Leber" (Fortsetzung)

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	Als Klassifikationsvorschlag vorgestellt	Beschreibung der gefundenen Tumoren	Andere Klassifikation als Basis übernommen	Zahl der Zitate	Zahl der Autorengruppen	Autor(en) zitiert/zitieren selbst	Mit anderer Referenz zusammen zitiert
(9) Turusov & Takayama 1979	ja	ja	nein	1	1	nein	nein
(10) Ward et al. 1979	nein	ja	nein	1	1	ja	mit (8) und (12)
(11) Williams et al. 1979	nein	ja	ja, (2), (7) und Gellatly 1975; Bezeichnungen von (2) übernommen	10	1	nein	neunmal mit (2)
(12) Frith & Ward 1980	ja	ja	nein	1	2	ja, einmal	einmal mit (6) und (10)

Am häufigsten werden die Referenzen (2) und (11) - je zehnmal - genannt, meistens zusammen.

Bis auf die Referenzen (4) und (6) - je dreimal zitiert, stets zusammen - und (7) und (12) - je zweimal zitiert - werden alle übrigen Quellen nur einmal genannt.

Dies gilt somit auch für die auf Veranlassung der IARC erstellte Tumorklassifikation [Turusov & Takayama, Ref. (9)].

Tab. 2 zeigt auch, daß die große Zahl von Zitaten der Referenzen (2) und (11) nur von zwei bzw. einer Autorengruppe ausgeht [alle Zitate von Ref. (11) und neun der zehn Zitate von Ref. (2) stammen von dieser einen Autorengruppe].

Mit Ausnahme der Referenzen (2) und (12) werden überhaupt alle Quellen nur von einer Autorengruppe benutzt. Häufig sind die Autoren der zitierenden Arbeit auch an der genannten Quelle mit beteiligt gewesen.

Die letzte Spalte in Tab. 2 macht deutlich, daß häufig mehrere Referenzen zusammen zitiert werden. Dies gilt zum einen für solche Referenzen, die selber Bezug auf eine weitere Quelle nehmen [Ref. (6), Drinkwater et al. verweisen bezüglich der Beschreibung der Tumoren auf Ref. (4), Jones & Butler und werden mit diesen zusammen zitiert; Ref. (11), Williams et al. übernehmen die Einteilung nach Ref. (2), Walker et al. und werden auch fast ausschließlich mit ihnen zusammen zitiert].

In diesen Fällen ergänzen sich die zusammen genannten Referenzen bei der Beschreibung der Tumoren. Referenz (6) muß eigentlich sogar mit einer anderen Quelle zusammen genannt werden, da Drinkwater et al. selber gar keine morphologische Beschreibung liefern. Sie beurteilen die Tumoren jedoch - wie später noch deutlich wird - völlig anders als die von ihnen zitierten Jones und Butler, so daß auf ihre Nennung nicht verzichtet werden kann, wenn ihre Bewertung der Lebertumoren berücksichtigt werden soll.

Zum anderen gilt diese Mehrfachzitierung auch für verschiedene Arbeiten gleicher Autoren-/gruppen [so bei den Ref. (3) und (7) sowie (8), (10) und (12)]. Hier werden nun stets Arbeiten zitiert [Ref. (3) bzw. (8) und (10)], die nur einen Ausschnitt aus einer wesentlich umfassenderen (Ref. (7), Vesselinovitch et al.), oder umfassenderen und allgemeingültigeren (Ref. (12), Frith & Ward) Veröffentlichung derselben Autoren darstellen und deren Nennung nicht nur überflüssig, sondern verwirrend ist.

Tab. 3 zeigt, welche Arbeiten wann welche Referenzen zitiert haben und gibt einen Eindruck von der Häufigkeit der Mehrfachzitierungen. So machen 13 der 21 klassifizierten Arbeiten (62%) zwei Quellenangaben, eine Arbeit (5%) nennt sogar drei Referenzen gleichzeitig.

Der Zeitraum zwischen der Publikation einer Klassifikation und der erstmaligen Zitierung durch einen der untersuchten Beiträge liegt zwischen der Zitierung vor der Veröffentlichung [Ref. (12), einer der Autoren ist an der zitierenden Arbeit beteiligt] und nach 22 Jahren [Ref. (1), auch hier hat einer der Autoren an der zitierenden Arbeit mitgewirkt].

Einen kurzen Überblick über die Bezeichnungen, Beschreibungen und Bewertungen der Tumoren in den einzelnen Klassifikationsreferenzen gibt Tab. 4.

In dieser zusammenfassenden Darstellung werden primär solche Kennzeichen aufgeführt, die von den Autoren selbst als besonders wichtig oder charakteristisch genannt wurden und die für alle oder fast alle der beschriebenen Tumoren gelten. Eine ausführliche Darstellung der Referenzen findet sich in Anhang 1.

Tab. 4 zeigt auch, daß es bei der Bewertung von Tumoren, für die vergleichbare morphologische Kriterien gelten, zu grundlegenden Unterschieden zwischen den Referenzen kommen kann.

Am auffallendsten sind dabei die Differenzen zwischen den Ref. (4), Jones und Butler und (6), Drinkwater et al.,

Tab. 4.1 Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen hepatozellulären Tumoren der Maus

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	hyper- oder präneoplastische Veränderungen	als gutartig bewerteter Lebertumour	Leberzelltumour (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter Lebertumour
(1) Toth et al. 1964	hyperplastischer Knoten keine Kompression des umliegenden Gewebes, Periportalfelder u. Zentralvenen vorhanden	benignes Hepatom größer als hyperplastischer Knoten, keine Periportalfelder u. Zentralvenen, Kompression des umliegenden Gewebes		Leberzellkarzinom Typ 1 dichtgedrängte Masse atypischer Zellen ohne jede trabekuläre Struktur Leberzellkarzinom Typ 2 neoplastische Zellen in strangähnlicher Anordnung, durch große, dilatierte Gefäße getrennt
(2) Walker et al. 1973	hyperplastischer Knoten enthält Fibrose Unterscheidung allein anhand Zellmorphologie und Größe nicht möglich, daher beide zusammen bezeichnet als Typ (a) Tumor einfaches knotiges Wachstum von Leberparenchymzellen, Kompression der Umgebung	benignes Hepatom		Typ (b) Tumor Areale papilliformen und adenoiden Wachstums von Tumorzellen
(3) Kyriazis et al. 1974				Lebertumour meist trabekuläres Muster
(4) Jones & Butler 1975	Typ A Knoten geordnetes Parenchymzellmuster; Kompression des umliegenden Gewebes; Trabekel eine, gelegentlich zwei Zellen dick	Typ B Knoten Verlust des geordneten trabekulären Musters; breite, papilläre Formen mit 5-6 Zellen dicken Trabekeln sind üblich		

Tab. 4.2 Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen hepatozellulären Tumoren der Maus (Fortsetzung)

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	hyper- oder präneoplastische Veränderungen	Leberzelltumoren (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter Lebertumor
(5) Squire & Leitch 1975	Herde/areale zellulärer Veränderung veränderte Farbqualität und Zytoplasmatextur	neoplastischer Knoten Abwesenheit der normalen Leberarchitektur, deutlich von umgebendem Lebergewebe demarkiert (Kompression)	hepatozelluläres Karzinom gewöhnlich größer und unregelmäßiger als neoplastischer Knoten, Kompression oder Extension in umliegendes Gewebe
(6) Drinkwater et al. 1976			hepatozelluläre Karzinome (Typ A und B und gemischte Hepatome [nach Jones & Butler, = Ref. (4)] keine Beschreibung
(7) Vesselinovitch et al. 1978	hyperplastischer Knoten 1-3 mm Durchmesser, verändertes Farbverhalten u. Zytoplasmatextur sonst normaler Hepatozyten, Zentralvenen u. Periportalfelder vorhanden, gelegentlich verschoben	adenomatöser Knoten größer als 3 mm Durchmesser, Kompression des umliegenden Gewebes, Periportalfelder u. Zentralvenen fehlen	trabekulärer Knoten verschieden breite Trabekel, mit Gefäßspalten abwechselnd
(8) Ward & Vlahakis 1978		hepatozelluläres Adenom gut differenzierte Zellen, deutlich von umgebendem Gewebe abgegrenzt	trabekuläres hepatozelluläres Karzinom hepatische Zellen in Strängen, dilatierte Sinusoide solides hepatozelluläres Karzinom solide Lagen gut differenzierter, uniformer Hepatozyten

Tab. 4.3 Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen hepatozellulären Tumoren der Maus (Fortsetzung)

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	hyper- oder präneoplastische Veränderungen	als gutartig bewerteter Leberzelltumor	als bösartig bewerteter Leberzelltumor
(8) Ward & Vlahakis 1978 (Fortsetzung)			"Knoten im Knoten" Herde von Hepatozyten formen eine bis mehrere Zellen dicke, prominente Trabekel in Tumoren
(9) Turusov & Takayama 1979	hyperplastischer Knoten morphologisch nicht von hepatozellulärem Adenom zu unterscheiden	hepatozelluläres Adenom solid: bis 10 mm Durchmesser, dichtgepackte Leberzellen, die gewöhnlich größer sind als die umliegenden Parenchymzellen, deutliche Grenze trabekulär: Zellstränge (1 bis selten 2 oder 3 Zellen dick) durch dilatierte Sinusoide getrennt, Kompression des umliegenden Gewebes	hepatozelluläres Karzinom solid: Charakterisiert durch große Variabilität von Kern- und Zellgröße trabekulär: Sinusoide weiter, Zellpleomorphie ausgeprägter und Trabekel dicker (2 u. mehr Zelllagen) als bei Adenom
(10) Ward et al. 1979	Herde veränderter Hepatozyten vakuolige, basophile oder eosinophile Hepatozyten	hepatozelluläres Adenom uniforme Population kleiner, basophiler Hepatozyten	hepatozelluläres Karzinom vorwiegend aus 5 verschiedenen Hepatozytentypen: 1. Große basophile Hepatozyten mit PAS+ intrazytoplasmatischen Einschlüssen 2. Große basophile Hepatozyten ohne Einschlüsse

Tab. 4.4 Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen hepatozellulären Tumoren der Maus (Fortsetzung)

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	hyper- oder präneoplastische Veränderungen	als gutartig bewerteter Leberzelltumor	Leberzelltumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter Leberzelltumor
(10) Ward et al. 1979 (Fortsetzung)				3. Große eosinophile Hepatozyten ohne Einschlüsse 4. Kleine basophile Hepatozyten 5. Große vakuolige Hepatozyten
(11) Williams et al. 1979		Typ A Knoten Hepatozyten in dichtgepackten Strängen mit Abwesenheit oder Reduktion von Periportalfeldern resistent gegen Eisenakkumulation, transplantierbar	Typ A+B Knoten Mischung der Typen A u. B	Typ B Knoten abnormale Hepatozyten in trabekulären oder glandulären Muster, resistent gegen Eisenakkumulation, Transplantate invasiv und metastasieren in Lunge
(12) Frith & Ward 1980	Herde zellulärer Veränderungen veränderte Farbqualitäten und Zytoplasmatextur	hepatozelluläres Adenom solider Knoten aus gut differenzierten Zellen, der normaler Leber gleicht, Kompression des umliegenden Gewebes		hepatozelluläres Karzinom charakteristisches trabekuläres oder adenoides Muster, Leberzellplatten mehr als eine Zellige dick

da sich letztere ausdrücklich auf die Einteilung nach Ref. (4) beziehen, aber eine von dieser völlig abweichende Beurteilung der Dignität der hepatozellulären Tumoren abgeben. Während nämlich Jones und Butler nicht einmal bei den Typ B Knoten generell von Malignität sprechen möchten, sondern die Bewertung "maligne" davon abhängig machen, daß bei der Überwiegenden Mehrzahl eines morphologisch definierten Tumors Invasivität und Metastasen auftreten, bezeichnen Drinkwater et al. sowohl die Typ B, als auch die Typ A Hepatome als hepatozelluläre Karzinome. Eine völlig verschiedene Beurteilung also bei Bezug auf die gleichen morphologischen Kriterien.

Einen nicht ganz so radikalen Standpunkt wie Drinkwater et al. nehmen Squire und Levitt, Referenz (5), ein. Sie betonen, daß es bei der Ratte (auf diese Spezies bezieht sich ihre Klassifikation) keine endgültig benignen hepatozellulären Tumoren, d.h. solche ohne malignes Potential, gibt. Daher verwerfen sie die Bezeichnung "Adenom", da sie für einen definitiv gutartigen Tumor steht und wählen den Namen "neoplastischer Knoten".

Turusov und Takayama, Referenz (9), nehmen zwar eine Trennung in Adenome und Karzinome vor, diese auf morphologischen Kriterien beruhende Unterteilung darf jedoch nicht über die Tatsache hinwegtäuschen, daß sie - ebenso wie Squire und Levitt - die Adenome zumindest als potentielle Vorläufer der Karzinome betrachten. Dieser Standpunkt wird auch deutlich durch den hohen Stellenwert, den sie dem Begriff "Hepatom" einräumen, da er ihrer Ansicht nach geeignet ist, alle einzelnen Stadien der progressiven Tumorentwicklung umfassend und als Einheit zu beschreiben.

Diesen Differenzen in der Bewertung steht eine recht gute Übereinstimmung der morphologischen Beschreibungen gegenüber. Zwar werden kaum definitive, immer geltende Kriterien zur Beschreibung genannt, aber es finden sich einige Merkmale, die immer wieder genannt werden und mit deren Hilfe sy-

Tab. 5 Zusammenfassung: Den morphologischen Beschreibungen zufolge synonym verwendete Tumorbezeichnungen der Referenzen zu "Maus, Leber"

Beschreibungen:

- a. Kompression/gut abgesetzt
- b. keine Periportalfelder/
Zentralvenen
- c. solider Knoten/dichtgepackte
Zellen
- a. trabekuläres/papilläres
Muster

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	Bezeichnung u. verwendete Beschreibung	Bezeichnung u. verwendete Beschreibung
(1) Toth et al. 1964	benignes Hepatom	a, b
(2) Walker et al. 1973	Typ (a) Tumor	a, c
(4) Jones & Butler 1975	Typ A Knoten	a
(5) Squire & Levitt 1975	neoplastischer Knoten	a, b
(7) Vesselinovitch et al. 1978	adenomatöser Knoten	a, b
(9) Turusov & Takayama 1979	solides hepatozelluläres Adenom	a, c
(11) Williams et al. 1979	Typ A Knoten	a, b
(12) Frith & Ward 1980	hepatozelluläres Adenom	a, c
	Typ B Knoten	a
	trabekuläres hepatozelluläres Karzinom	a
	hepatozelluläres Karzinom	a
	trabekulärer Knoten	a

nonyme Bezeichnungen für die gleichen morphologischen Veränderungen herausgefunden werden können.

Tab. 5 faßt die wichtigsten wiederkehrenden Beschreibungen und die damit verbundenen Tumorbezeichnungen zusammen.

Die auf Veranlassung der IARC erstellte Klassifikation wird als Referenz zitiert (Ref. (9), Turusov & Takayama) und in der von der ILSI initiierten Publikation wird nur auf ganz spezifische Veränderungen eingegangen [histochemische Charakteristika von basophilen, Dimethylnitrosamin-induzierten Herden (Vesselinovitch et al. 1985); fokale Karzinome in hepatozellulären Adenomen (Ward 1985)], so daß ein ausführlicher Vergleich an dieser Stelle unterbleibt. Es kann aber gesagt werden, daß die in der ILSI-Publikation beschriebenen Veränderungen gut mit der Klassifikation von Frith und Ward [Ref. (12)] in Einklang zu bringen sind.

In Tab. 6 sind die Angaben der Referenzen und der sie zitierenden Arbeiten zur Metastasierungshäufigkeit der hepatozellulären Tumoren zusammengefaßt.

Nur sechs Referenzen machen Häufigkeitsangaben zum Auftreten von Metastasen, weitere drei machen allgemeine Angaben zur Metastasierung, während die übrigen drei sich hierzu überhaupt nicht äußern.

Da manche Referenzen auch bei solchen Tumoren Metastasen finden, die von ihnen eigentlich als gutartig bewertet werden (siehe Tab. 4), sind diese Tumoren unter a) aufgeführt, während die als maligne bewerteten oder bezeichneten Tumoren unter b) aufgelistet sind.

Während aber Vesselinovitch et al. [Ref. (7)] die Metastasierung der von ihnen als "adenomatöse Knoten" bezeichneten und generell als benigne bewerteten Tumoren darauf zurückführen, daß sie bei der Untersuchung der Leber kleine trabekuläre Knoten übersehen haben, glauben Frith und Ward [Ref. (12)], daß hepatozelluläre Tumoren, die mehr als 1 cm groß

Tab. 6.1 Angaben der Klassifikationsreferenzen und der sie zitierenden Arbeiten zur Metastasierungsfrequenz hepatozellulärer Tumoren der Maus

Referenzen und klassifizier- te Beiträge (in chronologi- scher Reihenfolge, Nr. laut Anhang 5)		Metastasierungsfrequenz in % (von n tumortragenden Tieren)		Benennung als maligner Tumor		Metastasierungsfrequenz in % (von n tumortragenden Tieren)	
(1) Toth et al. 1964	benignes Hepatom	k.A.	Leberzellkarzinom	Typ 1 u. 2	k.A.		
179	"	k.A.	-	-	-		
(2) Walker et al. 1973	Typ (a) Tumor	k.A.	Typ (b) Tumor	8 (ca. 250)			
175	"	keine gefunden	"	12 (110)			
14,16,15,23,24,26,22,25,88	keine dieser Arbeiten macht Angaben zur Metastasierung der Tumoren						
(3) Kyriazis et al. 1974	hepatozelluläre Adenome	keine	Lebertumor (trabekulären Musters)	221 (130)			
187	hepatozelluläre Adenome	keine	hepatozelluläre Karzino- me	ca. 20 (ca. 500)			
(4) Jones & Butler 1975	Typ A Knoten	keine					
	Typ B Knoten	4-30 ²					
120,121,29	keine dieser Arbeiten macht Angaben zur Metastasierung der Tumoren						
(5) Squire & Levitt 1975	neoplastischer Knoten	k.A.	hepatozelluläres Karzi- nom	möglich			
47	"	k.A.	"	k.A.			
(6) Drinkwater et al. 1976	Typ B Hepatom		Typ A Hepatom	häufiger			
Beiträge siehe unter (4)				selten			

1: Wenn alle Lungen histologisch untersucht wurden, sonst nur 4 % (von 40 Tieren).

2: Angaben aus der Literatur

k.A.: keine Angaben

Tab. 6.2 Angaben der Klassifikationsreferenzen und der sie zitierenden Arbeiten zur Metastasierungsfrequenz hepatozellulärer Tumoren der Maus (Fortsetzung)

Referenzen und klassifizierende Beiträge (in chronologischer Reihenfolge, Nr. laut Anhang 5)		Metastasierungsfrequenz in % (von n tumortragenden Tieren)		Benennung als maligner Tumor		Metastasierungsfrequenz in % (von n tumortragenden Tieren)	
(7) Vesselinovitch et al. 1978	adenomatöser Knoten	1,4 (291)	3	trabekulärer Knoten		36 (733)	
190	benigne hepatozelluläre Tumoren	keine		hepatozelluläre Karzinome		33 (79)	
187 siehe unter (3)							
(8) Ward & Vlahakis 1978	hepatozelluläres Adenom	k.A.		hepatozelluläres Karzinom		k.A.	
150	"	k.A.		"		k.A.	
(9) Turusov & Takayama 1979	Hepatom ⁴ hepatozelluläres Adenom	1-24,42		Hepatom ⁴ hepatozelluläres Karzinom		1-24,42	
51		keine				22 (90)	
(10) Ward et al. 1979	hepatozelluläres Adenom	keine		hepatozelluläres Karzinom		1 (110)	
150 siehe unter (8)							
(11) Williams et al. 1979	Typ A Knoten	k.A.		Typ B Knoten		k.A.	
87: macht ebenso wie die übrigen Beiträge [siehe unter (2)]	keine Angaben						
(12) Frith & Ward 1980	hepatozelluläres Adenom	gewöhnlich keine, aber bei Tumoren größer 1 cm		hepatozelluläres Karzinom		möglich, häufig bei Tumoren größer 1 cm	
150: siehe unter (8)		k.A.		"		k.A.	
123	"						

2: Angaben aus der Literatur

3: Vesselinovitch et al. führen die Metastasen der adenomatösen Knoten auf eventuell übersehene trabekuläre Knoten zurück

4: Turusov u. Takayama beziehen die Angabe der Metastasierungs Häufigkeit auf Adenome und Karzinome (= Hepatome)

k.A.: keine Angaben

sind, metastasieren können, auch wenn sie die morphologischen Kriterien von Adenomen erfüllen.

Turusov und Takayama [Ref. (9)] wiederum betonen, wie schwierig es sei, Adenome und Karzinome voneinander zu unterscheiden und beziehen die Metastasierungsfrequenz auf die Zahl der Hepatome insgesamt, obwohl sie einräumen, daß es vielleicht vernünftiger wäre, sie auf die Zahl der morphologisch als Karzinome diagnostizierten Tumoren zu beziehen. Sie meinen aber, daß - wenn überhaupt - vor allem große trabekuläre Tumoren metastasieren, während dies nie für Knoten bis 0,5 cm Durchmesser mit der Struktur solider Adenome zutreffe.

Von den klassifizierten Arbeiten machen auch nur vier Angaben zur Häufigkeit von Metastasen. Zwei davon (Nr. 187 und 190) beziehen sich auf die Referenzen (7) bzw. (3) und (7). Diese Arbeiten stammen von denselben Autoren, die auch bei Referenz (3) bzw. (7) mitgewirkt haben. In beiden Referenzen wird großer Wert auf die Feststellung des Zusammenhangs zwischen trabekulärer Struktur und Metastasierungsneigung gelegt, ebenso wie auch betont wird, daß nur bei histologischer Untersuchung jeder Lunge alle Metastasen erfaßt werden können. Daher wird auch in den Arbeiten Nr. 187 und 190 jeweils von der Untersuchung jeder Lunge und von der Feststellung einer hohen Metastasierungsrate der Tumoren mit trabekulärem Muster berichtet.

Zusammenfassung der wichtigsten Merkmale der zitierten Referenzen:

Unter Vernachlässigung der drei Referenzen, die eigentlich nur Teile einer umfassenderen Darstellung sind, mit der sie zusammen als Quelle genannt werden [(Refs. (3), (8) und (10))] verbleiben neun Arbeiten, die als Tumorklassifikationen für hepatozelluläre Tumoren der Maus zitiert werden.

Es läßt sich generell eine gute Übereinstimmung der morphologischen Tumorbeschreibungen feststellen, der jedoch große Differenzen bei der Beurteilung des biologischen Verhaltens gegenüberstehen.

Tab. 7 Übersicht über die Zusammenfassung der zu "Maus, Leber" zitierten Klassifikationsreferenzen zu drei Gruppen

	<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>	<u>Gruppe C</u>
	Kennzeichen: Bezug auf Ref. (2), Unterscheidung der Tumoren in Typen (a)/A und (b)/B	Genauere Unterteilung der verschiedenen Veränderungen	Verwendung eines übergeordneten Begriffs (Hepatom) zur Bezeichnung der Leberzellneoplasien
Referenzen:	(2) Walker et al. 1973 (4) Jones & Butler 1975 (6) Drinkwater et al. 1976 (11) Williams et al. 1979	(1) Toth et al. 1964 (5) Squire & Levitt 1975 (7) Vesselinovitich et al. 1978 (12) Frith & Ward 1980	(9) Turusov & Takayama 1979

Bezüglich der Einteilung der Leberveränderungen und deren Benennung lassen sich deutlich drei Gruppen unterscheiden (siehe auch Tab. 7):

1. Gruppe A: Alle in diese Gruppe einzuordnenden Klassifikationen [Refs. (2), (4), (6) u. (11)] beziehen sich direkt oder indirekt auf Referenz (2), Walker et al. Es wird prinzipiell nur zwischen zwei Typen von Veränderungen unterschieden, die sich auch durch die Benennung (Typ (a)/A bzw. (b)/-B) deutlich von den übrigen Referenzen abheben. Die Beurteilung der Dignität geht innerhalb dieser Gruppe weit auseinander.

2. Gruppe B: Diese umfaßt die Referenzen (1), (5), (7) u. (12) und ist durch eine weitere Unterteilung der gefundenen Leberläsionen gekennzeichnet. Präneoplastische Veränderungen werden ebenso in die Klassifikation einbezogen, wie besondere Erscheinungsformen des als maligne bewerteten Leberzelltumors [Varianten von hepatozellulärem Karzinom bzw. trabekulärem Knoten bei den Refs. (5) und (12) bzw. (7); Leberzellkarzinom Typ 1 bei Ref. (1)].

3. Gruppe C: Diese besteht nur aus Referenz (9), Turusov und Takayama. Hier wird zwar zwischen verschiedenen morphologischen Adenom- und Karzinomtypen unterschieden, insgesamt betonen die Autoren aber mehr die Unmöglichkeit, zwischen Adenomen und Karzinomen tatsächlich zu unterscheiden, als daß sie zwischen diesen differenzieren, so daß diese Klassifikation der vorhergehenden Gruppe, in der gerade eine größtmögliche Differenzierung betrieben wird, gegenübergestellt werden muß.

Nur wenige Autoren geben über die in Tab. 4 aufgeführten Beschreibungen hinausgehende Begründungen dafür an, daß sie eine Veränderung als neoplastisch oder maligne einordnen. So sind Jones & Butler [Ref.(4)] der Meinung, daß zu wenige der von ihnen Typ B Knoten genannten Tumoren metastasieren oder invasiv wachsen, als daß diese Veränderungen als Karzinome bezeichnet werden könnten. Kyriazis et al. [Ref. (3)], und Vesselinovitch et al. [Ref. (7)] sind der Ansicht, daß die hohe Metastasierungsrate ihrer trabekulären Knoten eindeutig beweist, daß es sich dabei um Krebs handelt. Bei Vesselino-

vitch et al. spielt daneben aber auch noch die Transplantabilität eine Rolle. Die ist auch für Williams et al. [Ref. (11)] von großer Bedeutung, allerdings ist die Transplantabilität für sie ein Kriterium für die neoplastische Natur einer Veränderung, während sie die Metastasierung von Transplantaten im Empfängertier als das eigentliche Kriterium für die Malignität einer Veränderung ansehen. Meistens aber geben die Autoren keine ausdrücklichen Hinweise, was für sie die harten Neoplasie- bzw. Malignitätskriterien sind, sondern beschränken sich auf die Beschreibungen, die in Tab. 4 zusammengefaßt sind.

3.1.2. Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation

In 15 Arbeiten werden die gefundenen Leberzelltumoren beschrieben, in einer dieser Arbeiten (Nr. 9) wird sogar ausdrücklich eine Tumorklassifikation vorgeschlagen. In dieser Gruppe sind drei Beiträge enthalten, die wiederum selbst als Referenzen zitiert werden, nämlich:

Nr. 191, Walker et al. 1973, = Ref. (2);

Nr. 83, Kyriazis et al. 1974, = Ref. (3) und

Nr. 189, Vesselnovitch et al., = Ref. (7).

Eine weitere Arbeit (Nr. 185, Uraguchi et al. 1972) klassifiziert die gefundenen hepatozellulären Veränderungen nach einem eigenen Schema, ohne dieses Vorgehen jedoch als allgemeinverbindliche Klassifizierung vorzuschlagen. Diese Arbeit wird als Referenz bei der Einteilung hepatozellulärer Tumoren der Ratte genannt (siehe dort), obwohl sie sich eigentlich auf Tumoren bei der Maus bezieht.

Tab. 8 gibt einen Überblick über die von diesen Beiträgen, die bis auf eine Ausnahme alle aus der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums stammen, verwendeten Tumorbezeichnungen.

Tab: 8 Tumorbezeichnungen für hepatozelluläre Tumoren der Maus: Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation*

Bezeichnung:

Lebertumor	91													
Leberzelltumor	1912													
Hepatom	7, 1853	55	139	30										
hepatozelluläres (Leberzell-) Karzinom/ trabekulärer Knoten		43	139u, 146	188	145, 148									
		834		189										
hepatozelluläres Adenom/ adenomatöser Knoten/ knotige Läsion		43	40					189						
				188										
hyperplastischer Knoten/ hepatischer Knoten		7			30, 189									

Jahrgang: 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86

*: Die Zahlen in der Tabelle geben die in Anhang 5 verwendeten Nummern der 203 ausgewerteten Veröffentlichungen an.

1: Weitere Unterteilung in vier Typen

2: Unterscheidung von Typ (a) und (b)

3: Unterteilung in fünf Typen

4: Lebertumor trabekulären Musters

u: Wird als Untergruppe einer umfassenderen Tumorbezeichnung angegeben

Es wurde nun versucht, die Arbeiten anhand der Tumorbeschreibungen den einzelnen Klassifikationsreferenzen zuzuordnen.

Die morphologischen Beschreibungen, die die Klassifikationsreferenzen angeben, sind aber nicht eindeutig genug, um einen in einer Veröffentlichung beschriebenen Tumor eindeutig einer Referenz zuzuordnen. Durch die Zusammenfassung der Referenzen zu den drei Gruppen A [Referenzen, die sich auf Walker et al., = Ref. (2) beziehen], B [Refs. (1), (5), (7) und (12), gekennzeichnet durch möglichst genaue Unterscheidung der gefundenen Leberveränderungen] und C [= Ref. (9), Turusov & Takayama, die fortschreitende und ineinander übergehende Entwicklung der Veränderungen wird betont und durch die Befürwortung des Begriffs "Hepatom" deutlich gemacht] kann der Versuch der Zuordnung erleichtert werden, besonders für solche Publikationen, die verschiedene Tumortypen differenzieren. Schwierig bleibt die Zuordnung besonders dann, wenn nur ein Tumortyp gefunden wird und kein Vergleich zwischen mehreren Beschreibungen möglich ist. Oft lassen nur weitere Kriterien, wie die benutzte Nomenklatur selbst, die Wortwahl bei der Beschreibung und schließlich auch die Autoren und deren eventuelle Beteiligung an einer der Referenzen eine Zuordnung zu.

Bei Ausklammerung der drei Artikel, die selbst als Klassifikationsreferenzen zitiert werden (Nr. 191, 83 und 189) und der zwei Artikel, die eigenständige, neue Klassifikationen anwenden oder sogar zur allgemeinen Anwendung vorschlagen (Nr. 185 bzw. 9), lassen sich von den übrigen 10 Veröffentlichungen sieben eher der Gruppe B und drei eher der Gruppe C zuordnen. Die Überwiegende Zahl der Autoren lehnt sich demnach an die mehr differenzierenden Klassifikationen an und bemüht sich um eine möglichst genaue Benennung der Veränderungen.

Tab. 9 zeigt die Zuordnung der 15 Beiträge mit Beschreibung und die dafür ausschlaggebenden Kriterien, sowie die von den Arbeiten gemachten Angaben zur Metastasierung der gefundenen Tumoren.

Tab. 9 Zuordnung der Beiträge mit Tumorbeschreibung zu den Referenzen zu "Maus, Leber" und Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung

Beiträge (Nr. laut zugeordnete Klassifika- Kriterien der Zuordnung

Anhang 5, Reihen- tionsreferenz*
folge wie in Tab.
8)

Angaben zur Metastasierungsfrequenz in %
(von n Tieren mit als maligne bewerteten/
bezeichneten Tumoren

	keine, da neue Klassifikation vorgeschlagen wird, die einen Zusammenhang herstellt zwischen der Morphologie von Lebertumoren und der genetischen Prädisposition und/oder der Verabreichung von Karzinogenen	k.A.
9	ist Ref. (2), Walker et al. 1973	
191	C	8 (ca. 250)
7	neue Klassifikation, sehr differenziert, damit ähnlich Gruppe B	keine gefunden
185	B	möglich, keine Zahlenangaben
55	C	keine gefunden
139	C	keine gefunden
30	C	Metastasen gefunden, aber keine Zahlenan-
43	B	gaben
83	ist Ref. (3), Kyriazis et al. 1974	keine gefunden
146	B	221 (130)
188	B	24 (21)
189	ist Ref. (7), Vesselinovitch et al. 1978	17 (174)
145	B	36 (733)
148	B	40 (15)
40	B	k.A.
	B	keine gefunden

*: Die Zuordnung erfolgt hier zu den auf S. 29 beschriebenen Gruppen

1: Wenn alle Lungen histologisch untersucht wurden, sonst nur 4% (von 40 Tieren)

K.K.A.: keine Angaben

3.1.3. Beiträge ohne Tumorbeschreibung

In Tab. 10 sind die 26 zu "Maus, Leber" untersuchten Arbeiten, die weder eine Klassifikationsreferenz nennen, noch die gefundenen Tumoren beschreiben, und die von diesen Arbeiten benutzten Tumorbezeichnungen aufgeführt.

Betrachtet man die zeitliche Einordnung der Tumorbezeichnungen bei diesen Beiträgen, so zeigt sich

1. eine zunehmende Verwendung des Begriffs "Adenom" in den letzten vier Jahren des Untersuchungszeitraums;
2. eine recht gleichmäßige Verwendung von "hepatozelluläres Karzinom";
3. eine häufigere Benutzung von "Hepatom" anfangs der 70er Jahre.

Eine Zuordnung dieser Arbeiten zu den zitierten Klassifikationsreferenzen ist nur aufgrund der verwendeten Tumorbezeichnungen möglich. Dabei werden alle Beiträge, die eine übergeordnete Tumorbezeichnung wählen (Hepatom, Lebertumor, Leberzelltumor) der Gruppe C, d.h. Referenz (9), Turusov und Takayama, zugeordnet, da dort der umfassende Begriff "Hepatom", der alle neoplastischen hepatozellulären Veränderungen umfaßt, benutzt wird.

Die übrigen Arbeiten, die eine Unterscheidung in mehrere Tumortypen vornehmen, oder die zwar nur eine Tumorart angeben, aber diese mit einer genaueren Bezeichnung belegen, werden der Gruppe B zugeteilt.

Tab. 11 zeigt diese Zuordnung und die von diesen Arbeiten gemachten Angaben zur Metastasierung.

3.1.4. Angaben zur pathologisch-histologischen Untersuchung

In Tab. 12 sind die schon früher aufgeführten Angaben zur Metastasierung der gefundenen Leberzelltumoren zusammengefaßt.

Tab. 10 Tumorbezeichnungen für hepatozelluläre Tumoren der Maus - Beiträge ohne Beschreibung*

Bezeichnung:

Lebertumor	153, 157										
Leberzelltumor/ hepatozellulärer Tumor/ Hepatom vom he- patozellulären Typ/ hepatozelluläre Neoplasie	39										
	140										
	151										
	193										
Hepatom	127, 144, 158	176 ¹	21								
hepatozelluläres (Leberzell-) Karzinom	122	125, 166, 201	482	200	112	126	42	31, 54, 157 ^u 67	156	156	
hepatozelluläres (Leberzell-) Adenom	41										
	158										
hyperplastischer Knoten/ knotige Hyper- plasie/ Leberzellhyper- plasie	54, 67										

Jahrgang: 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86

*: Die Zahlen in der Tabelle geben die in Anhang 5 verwendeten Nummern der 203 ausgewerteten Veröffentlichungen an
1: Nach Größe und Multiplizität unterteilt
2: Differenzierungsgrad angegeben
u: wird als Untergruppe einer umfassenderen Tumorbezeichnung angegeben

Tab. 11 Zuordnung der Beiträge ohne Tumorbeschreibung zu den Referenzen zu "Maus, Leber" und Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung

Zur Gruppe C* zugeordnet:

Beiträge(Nr. laut Anhang 5, Reihenfolge wie in Tab. 10)	Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tieren mit als maligne bewerteten/bezeichneten Tumoren)
---	---

153	k.A.	158
157	k.A.	12
151	keine gefunden	125
193	keine gefunden	166
140	k.A.	201
33	k.A.	48
127	k.A.	
144	k.A.	
176	metastasieren kaum	200
21	k.A.	11
		126
		42
		31
		54
		67
		156
		41
		57

Zur Gruppe B* zugeordnet:

Beiträge(Nr. laut Anhang 5, Reihenfolge wie in Tab. 10)	Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tieren mit als maligne bewerteten/bezeichneten Tumoren)
---	---

k.A.
k.A.
k.A.
k.A.
21 (62)
Metastasen gefunden, aber keine Zahlenangabe
k.A.
k.A.
k.A.
k.A.
14 (74)
k.A.
k.A.
k.A.

*: Die Zuordnung erfolgt hier zu den auf S. 29 beschriebenen Gruppen
k.A.: keine Angaben

Während in 23% aller Arbeiten über das Auffinden von Metastasen berichtet wird, liegt dieser Anteil bei den Beiträgen, die die Tumorbezeichnung "Karzinom" [oder eine vergleichbare Bezeichnung, z.B. Typ (b) Tumor] verwenden, bei 33%. Auffällig ist, daß die Beiträge ohne Referenzangabe, aber mit Tumorbeschreibung, die genaueste Auskunft zur Metastasierung geben: Nur 20% dieser Arbeiten machen keine Angaben (im Gegensatz zu 81% bei den übrigen Beiträgen).

Tab. 13 setzt die Angaben zur histologischen Untersuchung der Leber in Bezug zu den Angaben über das Auffinden von Karzinomen. Der mit 70% höchste Anteil von Arbeiten, die als Tumorbezeichnung "Karzinom" angeben, findet sich bei den Beiträgen, die nur allgemeine Angaben zur histologischen Untersuchung machen. Dagegen berichten nur 56% der Arbeiten, in denen jede Leber histologisch untersucht wurde, über das Vorhandensein von Karzinomen.

In Tab. 14 schließlich geht es um die Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Finden von Metastasen und den Angaben zur histologischen Untersuchung der Lunge: Von den Arbeiten, in denen jede Lunge untersucht wurde, geben 43% an, Metastasen gefunden zu haben. Dagegen liegt dieser Anteil bei den übrigen Arbeiten nur bei 11 [nur (Lungen-)Tumoren bzw. ausgewählte (Lungen-)Tumoren untersucht], bzw. 24 % (allgemeine Angaben zur histologischen Untersuchung).

Tab. 12 Zusammenfassung der Angaben der zum Thema "Maus, Leber" untersuchten Beiträge zur Metastasierung

	Beiträge mit Angabe einer Referenz n = 21	Beiträge mit Angabe einer Referenz mit Beschreibung n = 15	ohne Beschreibung n = 26	alle Referenzen zusammen n = 41	alle Beiträge n = 62	Beiträge, in denen "Karzinom" als Tumorbezeichnung benutzt wird n = 39
keine Angaben	17 (81%)	3 ¹ (20%)	21 ¹ (81%)	24 (59%)	41 (66%)	24 (62%)
keine gefunden	-	5 (33%)	2 (8%)	7 (17%)	7 (11%)	2 (5%)
Metastasen gefunden	4 (19%)	72 (47%)	32 (11%)	10 (24%)	14 (23%)	13 (33%)

1: In einem Beitrag werden allgemeine Aussagen über das Metastasierungsverhalten der vorgefundenen Tumoren gemacht
2: In einem Beitrag wird zwar über das Finden von Metastasen berichtet, es werden jedoch keine Zahlenangaben gemacht

Tab. 13 Angaben zur histologischen Untersuchung der Leber

	alle Beiträge	Beiträge, in denen "Karzinom" als Tumorbezeichnung benutzt wird
jede Leber untersucht	18	10 (von 18 = 56%)
(einzelne) (Leber-) Tumoren untersucht	24	15 (von 24 = 63%)
Allgemeine Angaben: Routinehistologie, Gewebe untersucht usw.	20	14 (von 20 = 70%)

Tab. 14 Angaben zur histologischen Untersuchung der Lunge

	alle Beiträge	Beiträge, in denen über das Finden von Metastasen berichtet wird
jede Lunge untersucht	14	6 (von 14 = 43%)
(repräsentative) (Lungen-) Tumoren untersucht	27	3 (von 27 = 11%)
Allgemeine Angaben: Routinehistologie, Gewebe untersucht usw.	21	5 (von 21 = 24%)

3.2. Ratte, Leber

In 77 der 250 untersuchten Beiträge wird über Leberzelltumoren bei Ratten berichtet.

In 15 von diesen 77 Arbeiten (20%) wird eine Quelle für die Tumorklassifikation genannt; in 7 Beiträgen (9%) werden die gefundenen Tumoren beschrieben; die restlichen 55 Arbeiten (71%) geben keine Beschreibung ab und nennen keine Referenz.

3.2.1 Klassifizierte Beiträge und zitierte Referenzen

Von den 15 klassifizierten Beiträgen werden 10 verschiedene Referenzen zur Tumorklassifikation genannt (Tab. 15).

Einige wichtige Angaben zu diesen Referenzen sind in Tab. 16 zusammengefaßt.

Nur zwei Referenzen sind als Klassifikationsvorschläge vorgesehen, in einer der zitierten Quellen [(9), Hecht et al.] wird keine Beschreibung der Tumoren abgegeben.

In Referenz (8), Bannasch, wird, obwohl es ausdrücklich als Referenz zur Tumorklassifikation genannt wird, keine Klassifikation vorgestellt, sondern es werden die Veränderungen im Lauf der Tumorentwicklung auf zellulärer Ebene beschrieben. Dabei werden sowohl die Vorgänge in den Zellen der präneoplastischen Herde, als auch in denen der neoplastischen Knoten und Hepatome geschildert.

Die Referenzen (10), ILAR und (7), Squire & Levitt, werden deutlich am häufigsten genannt. Alle Zitate kommen hierbei von verschiedenen Autorengruppen.

Mit anderen Quellen zusammen werden nur die Referenzen (1), (2), (3), (4) und (6) genannt, die alle auf die gleichen Autoren bzw. den gleichen Autor (M.D. Reuber) zurückgehen.

Tab. 15 Von den ausgewählten Veröffentlichungen angegebene Referenzen zur Klassifikation hepatozellulärer Tumoren der Ratte
(In der Reihenfolge ihres Erscheinens)

- (1) FIRMINGER, H.I. u. REUBER, M.D. (1961):
Influence of adrenocortical, androgenic, and anabolic hormones on the development of carcinoma and cirrhosis of the liver in A x C rats fed N-2-Fluorenyldiacetamide.
J. Natl. Cancer Inst. 27, 559-595
- (2) REUBER, M.D. u. FIRMINGER, H.I. (1963):
Morphologic and biologic correlation of lesions obtained in hepatic carcinogenesis in A x C rats given 0,025 percent N-2-Fluorenyldiacetamide.
J. Natl. Cancer Inst. 31, 1407-1429
- (3) REUBER, M.D. (1965):
Development of preneoplastic and neoplastic lesions of the liver in male rats given 0,025 percent N-2-Fluorenyldiacetamide.
J. Natl. Cancer Inst. 34, 697-724
- (4) REUBER, M.D. u. LEE, C.W. (1968)
Effect of age and sex on hepatic lesions in Buffalo strain rats ingesting diethylnitrosamine.
J. Natl. Cancer Inst. 41, 1133-1140
- (5) URAGUCHI, K., SAITO, M., NOGUCHI, Y., TAKAHASHI, K., ENOMOTO, M. u. TATSUNO, T. (1972):
Chronic toxicity and carcinogenicity in mice of the purified mycotoxins, luteoskyrin and cyclochlorothine.
Food Cosmet. Toxicol. 10, 193-207
- (6) REUBER, M.D. (1975):
Evolution of hyperplasia, hyperplastic nodules, and carcinomas of the liver induced in rats by N-2-Fluorenyldiacetamide.
Cann Monograph on Cancer Research 17, 301-342
- (7) SQUIRE, R.A. u. LEVITT, M.H. (1975):
Report of a workshop on classification of specific hepatocellular lesions in rats.
Cancer Res. 35, 3214-3223
- (8) Bannasch, P. (1978):
Cellular and subcellular pathology of liver carcinogenesis.
in: H. REMMER, H.M. BOLT, P. BANNASCH u. H. POPPER (Hrsg.): Primary liver tumors.
MTP-Press, Lancaster, S. 87-112
- (9) HECHT, S.S., CHEN, C.B., OHMORI, T. u. HOFFMANN, D. (1980):
Comparative carcinogenicity in F 344 rats of the tobacco-specific nitrosamines, N'-nitrosomnicotine and 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol.
Cancer Res. 40, 298-302
- (10) INSTITUTE OF LABORATORY ANIMALS RESOURCES (ILAR) (1980):
Histologic typing of liver tumors of the rat.
J. Natl. Cancer Inst. 35, 177-207

Tab. 16.1 Angaben zu den zitierten Klassifikationsreferenzen zu "Ratte, Leber"

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	Als Klassifikationsvorschlag vorgestellt	Beschreibung der gefundenen Tumoren	Andere Klassifikation als Basis übernommen	Zahl der Zitate	Zahl der Autorengruppen	Autor(en) zitiert/zitieren selbst	Mit anderer Referenz zusammen zitiert
(1) Firminger & Reuber 1961	nein	ja	nein	1	1	ja	mit (2), (3) u. (6)
(2) Reuber & Firminger 1963	nein	ja	nein	1	1	ja	mit (1), (3) u. (6)
(3) Reuber 1965	nein	ja	ja, (1) u. (2)	2	1	ja	einmal mit (4); einmal mit (1), (2) u. (6)
(4) Reuber & Lee 1968	nein	ja, kurz, nur eine der gefundenen Tumortypen	nein	1	1	ja	mit (3)
(5) Uraguchi et al. 1972	nein	ja	nein	1	1	ja	nein
(6) Reuber 1975	nein	ja	ja, (1), (2) u. (3)	1	1	ja	mit (1), (2) (3)
(7) Squire & LeVitt 1975	ja	ja	nein	4	4	bei einer Arbeit ist ein Workshop-Teilnehmer beteiligt (Nr. 10, W.M. Busey)	nein

1: Für die Beschreibung der hyperplastischen Veränderungen wird auf Ref. (2) verwiesen

2: Es werden keine morphologischen Kriterien für Tumoren gegeben, sondern morphologische und Stoffwechselveränderungen der einzelnen Hepatozyten beschrieben

3: Für die Beschreibung der neoplastischen Knoten wird auch auf Ref. (7) verwiesen

Tab. 16.2 Angaben zu den zitierten Klassifikationsreferenzen zu "Ratte, Leber" (Fortsetzung)

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	Als Klassifikationsvorschlag vorgestellt	Beschreibung der gefundenen Tumoren	Andere Klassifikation als Basis übernommen	Zahl der Zitate	Zahl der Autorengruppen	Autor(en) zitiert/zitieren selbst	Mit anderer Referenz zusammen zitiert
(8) Bannasch 1978	nein	ja ²	nein	1	1	nein	nein
(9) Hecht et al. 1980	nein	nein	nein	1	1	ja	nein
(10) ILLAR 1980	ja	ja	nein ³	6	6	bei einer Arbeit hat ein Mitarbeiter von Ref. (10) mitgewirkt (Nr. 170, G. Williams)	nein

1: Für die Beschreibung der hyperplastischen Veränderungen wird auf Ref. (2) verwiesen

2: Es werden keine morphologischen Kriterien für Tumoren gegeben, sondern morphologische und Stoffwechselveränderungen der einzelnen Hepatozyten beschrieben

3: Für die Beschreibung der neoplastischen Knoten wird auch auf Ref. (7) verwiesen

Wie Tab. 17 zeigt, werden diese fünf Quellen von nur zwei Arbeiten zitiert, auch an diesen war Reuber jeweils beteiligt.

Alle fünf genannten Referenzen geben prinzipiell die gleichen Einteilungen und Beschreibungen an, so daß ihre gleichzeitige Nennung überflüssig ist. Da bei Referenz (3), Reuber 1965, die ausführlichsten Beschreibungen angegeben werden, werden diese fünf Arbeiten unter der Bezeichnung Ref. (3+), Reuber 1965 et al. zusammengefaßt. Geringfügig abweichende oder ergänzende Angaben aus Referenz (6), Reuber 1975, wurden dabei berücksichtigt.

Die Bezeichnungen, Beschreibungen und Bewertungen der Tumoren, wie sie von den zitierten Referenzen angegeben werden, sind in Tab. 18 zusammengefaßt (ausführlichere Beschreibungen in Anhang 2).

Von den fünf zum Vergleich übriggebliebenen Referenzen zeichnen sich die Referenzen (7), Squire und Levitt, und (10), ILAR, durch einen hohen Grad an Übereinstimmung aus. Beide betonen, daß wirklich benigne hepatozelluläre Tumoren bei der Ratte nicht nachgewiesen wurden und benutzten daher den Begriff "neoplastischer Knoten".

Zwar beschreiben auch Reuber et al [Ref. (3+)] die Progression der neoplastischen Veränderungen hin zu größerer Malignität, aber sie nehmen dennoch eine strikte Unterteilung in benigne und maligne Tumoren vor. Als Besonderheit werden in dieser Referenz die "kleinen Karzinome" als Extragruppe aufgeführt, obwohl sie sich in ihrer Struktur prinzipiell nicht von der der gut entwickelten Karzinome unterscheiden. Diese kleinen Karzinome entwickeln sich - laut Reuber et al. - über kurz oder lang immer zu "großen" Karzinomen, während für die hyperplastischen Knoten auch die Möglichkeit der Stagnation, also des zeitlich unbegrenzten Verharrens als

Tab. 18.1 Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen hepatozellulären Tumoren der Ratte

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	hyper- oder präneoplastische Veränderungen	als gutartig bewerteter Leberzelltumor	Leberzelltumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter Leberzelltumor
(1) Firminger & Reuber 1961	siehe unter Ref. (3+), Reuber 1965 et al.			
(2) Reuber & Firminger 1963	siehe unter Ref. (3+), Reuber 1965 et al.			
(3) Reuber 1965	siehe unter Ref. (3+), Reuber 1965 et al.			
(3+) Reuber 1965 et al.	Hyperplasie von umgebender Leber verschiedene Herde oder Areale, oft Architektur anders als in normalen Läppchen, nicht transplantierbar	hyperplastischer Knoten klar definierter Knoten aus Parenchymzellen, Kompression des umgebenden Parenchyms, 4-6 mm groß, transplantierbar: isolog und intrahepatisch	kleines hepatozell. Karzinom weniger als 5mm Durchmesser, histologisches Muster wie größere Karzinome, Transplantabilität abhängig vom Differenzierungsgrad, immer isolog und intrahepatisch möglich	gut entwickelte hepatozelluläre Karzinome größer als 5 mm, leicht isolog transplantierbar lebensverkürzend, 3 Formen: 1. gut differenziert 2 bis mehrere Zellen dicke Stränge mit Kanalikuli und prominenten Sinusoiden, Kompression

Tab. 18.2 Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen hepatozellulären Tumoren der Ratte (Fortsetzung)

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	hyper- oder präneoplastische Veränderungen	als gutartig bewerteter Leberzelltumor	Leberzelltumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter Leberzelltumor
(3+) Reuber 1965 et al. (Fortsetzung)				2. schlecht differenziert bis 6 cm groß; Zellgröße und -form variierend; Zellen in Flächen oder in Strängen, die viele Zellen dick sind 3. undifferenziert bis 6 cm groß, Zellen in Flächen, zentrale Nekrose, Zellen anaplastisch, Kompression der umgebenden Leber, zahlreiche abnormale Mitosen
(4) Reuber & Lee 1968	siehe unter Ref. (3+), Reuber 1965 et al.			
(5) Uraguchi et al. 1972	Hepatoma 0 runde Herde proliferierender, atypisch kleiner Leberzellen	Hepatoma I gut-definierter hyperplastischer Knoten, Kompression des umgebenden Gewebes; Tumorzellen gleichen normalen Zellen, aber formen 2 oder mehr Zelllagen dicke Stränge	Hepatoma II atypische Leberzellen, die trabekuläre oder glanduläre Struktur bilden, weder Infiltration noch destruktives Wachstum	Hepatoma III Atypie von Zellmorphologie und Struktur, infiltratives und destruktives Wachstum
(6) Reuber 1975	Hepatoma I Verschmelzender Körper mehrerer Leberknoten, Zellen von unterschiedlichem Kernmuster	siehe Ref. (3+), Reuber 1965 et al.		

Tab. 18.3 Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen hepatozellulären Tumoren der Ratte
(Fortsetzung)

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	hyper- oder präneoplastische Veränderungen	als gutartig bewerteter Leberzelltumor	Leberzelltumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter Leberzelltumor
(7) Squire & Levitt 1975	Herde/Areale zellulärer Veränderung veränderte Farbequalität und Zytoplasmatextur		neoplastischer Knoten Abwesenheit der normalen Leberarchitektur, deutlich von umgebendem Lebergewebe demarkiert (Kompression)	hepatozelluläres Karzinom gewöhnlich größer und unregelmäßiger als neoplastischer Knoten, Kompression oder Extension in umliegendes Gewebe
(8) Barnasch 1978	Glykogenspeicherherde exzessive Glykogenspeicherung, oft mit Hypertrophie des agranulären ER		neoplastischer Knoten Es werden keine morphologischen Kriterien für Tumoren gegeben, siehe Text	schnellwachsende Hepatozytomen
(9) Hecht et al. 1980			neoplastischer Knoten keine Beschreibung	hepatozelluläres Karzinom
(10) IJAR 1980	Herde/Areale zellulärer Veränderungen scharf von umgebendem Gewebe demarkiert (keine Kompression) durch Aussehen und Farbeverhalten der Zellen		neoplastischer Knoten keine Periportalfelder, scharfe Abgrenzung von Umgebung durch Kompression	trabekuläres Karzinommuster Nachahmung des zellulären und architektonischen Musters der Leberbalken, zytologische Veränderungen variierenden Grades Adenokarzinommuster drüsiges Muster, meist mit Trabekeln zusammen schlecht differenziertes Karzinommuster oft weite Nekroseareale, weite, unreife, oft thrombosierte vaskuläre Strukturen

hyperplastische Knoten, besteht (siehe hierzu auch Anhang 2, S. 17).

Auch Uraguchi et al. [Ref. (5)] beschreiben ein ganzes Spektrum von Veränderungen, sie gehen jedoch im Gegensatz zu den vorgenannten Referenzen nicht auf die Entwicklungsmöglichkeiten der verschiedenen Veränderungen und ihre Beziehungen zueinander ein. Dabei bleibt die Beurteilung der als Hepatom II bezeichneten Tumoren unklar: Einerseits geben Uraguchi et al. als Synonym für diesen Tumor "gut differenziertes Leberzellkarzinom" an, betonen jedoch, daß Invasivität und Metastasen niemals vorkommen.

Bannasch [Ref. (8)] nennt als charakteristische Merkmale der Zellen in neoplastischen Knoten, daß zunächst eine Hypertrophie des agranulären endoplasmatischen Retikulums auftritt, die gefolgt wird von einem Verlust an Glykogen und freien Ribosomen. Die schließlich entstehende schnellwachsende Hepatomzelle zeichnet sich durch das Fehlen von Glykogen und agranulären Membranen, sowie einen ungewöhnlichen Reichtum an freien oder membrangebundenen Ribosomen aus. Diese Beschreibung der zellulären Veränderungen läßt sich nicht mit den Angaben der übrigen Autoren vergleichen, aber die vorgenommene Einteilung und teilweise auch die Benennung erinnert an die Referenzen (7) und (10)

Die am häufigsten genannten morphologischen Merkmale und die damit gekennzeichneten Tumoren sind in Tab. 19 zusammengestellt.

Von keiner der klassifizierten Arbeiten sind die von IARC oder ILSI vorgeschlagenen Klassifikationen zitiert worden. In Tab. 20 sind die wichtigsten Merkmale der hepatozellulären Tumoren, wie sie in den von diesen beiden Organisationen propagierten Klassifikationen dargestellt werden, aufgeführt.

Tab. 19 Zusammenfassung: Den morphologischen Beschreibungen zufolge synonym verwendete Tumorbezeichnungen der Referenzen zu "Ratte, Leber"

Beschreibungen:		a. trabekuläres/papilläres Muster		a. Nekroseherde b. Anaplasie von Zellen und Struktur	
Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)		Bezeichnung u. verwendete Beschreibung	Bezeichnung u. verwendete Beschreibung	Bezeichnung u. verwendete Beschreibung	Bezeichnung u. verwendete Beschreibung
(3+)	Reuber 1965 et al.	hyperplastischer Knoten	a	gut-diff. und schlecht-diff. hepatozelluläres Karzinom	a undifferenziertes hepatozelluläres Karzinom
(5)	Uraguchi et al. 1972	Hepatom I	a	Hepatom II	a Hepatom III
(7)	Squire & Le-vitt 1975	neoplastischer Knoten	a,b	hepatozelluläres Karzinom	a
(10)	ILAR 1980	neoplastischer Knoten	a,b	trabekuläres Karzinommuster	a schlecht-diff. Karzinommuster

Tab. 20.1 Charakteristische Merkmale der in den von IARC und ILSI vorgeschlagenen Klassifikationen beschriebenen hepatozellulären Tumoren der Ratte

Klassifikation:		hyper- oder präneoplastische Veränderungen	als gutartig bewerteter Leberzelltumor	Leberzelltumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter Leberzelltumor
IARC:					hepatozelluläres Karzinom
Schauer & Kunze 1976		Areale mit Enzymverlust scharf umschriebene Areale mit Verlust von ATP-ase und Glukose-6-Phosphatase <u>fokale Hyperplasie der Leberzellen</u> scharf demarkierte, runde Läsion; keine Periportalfelder und Zentralvenen 1. eosinophil: Zellen groß und glykogenhaltig 2. basophil: Zellen eher klein, ohne Glykogen	benignes Hepatom trabekuläre Anordnung von ca 1-2 Zellen dicken Balken, keine Periportalfelder und Zentralvenen, gut abgegrenzt (gelegentlich fibröse Pseudokapsel), Kompression des umliegenden Parenchyms; nie invasiv wachsend, Hepatozytellen kaum von normalen Leberzellen unterscheidbar, i.d.R. nicht lebensver kürzend	Leberzelltumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter Leberzelltumor
					1. gut-differenzierter Typ Trabekel 2-3 Zellen dick, auch solide Areale, kaum Stroma, auch azinäre oder alveoläre Struktur, Zellen recht uniform, geringgradig maligne, nicht transplantierbar, selten Metastasen
					2. schlecht-differenzierter Typ verstärkte Desorganisation von Gewebe und Zellstruktur, Trabekel dicker oder Netzwerk von Zellsträngen, weite Gefäßräume, große Variabilität von Zellgröße und -form, invasives und destruktives Wachstum, häufig Metastasen, transplantierbar
					3. pseudoglandulärer Typ (Adenhepatom)
					Trabekel gehen stellenweise in pseudoglanduläres Muster auf
					4. anaplastisches Karzinom Zellen, die ohne Organisationsmuster wachsen (nicht erkennbar ob Zellen von Hepatozyten oder Gallengangsepithel abstammen), fokale Nekrosen u. Hämorrhagie

Tab. 20.2 Charakteristische Merkmale der in den von IARC und ILSI vorgeschlagenen Klassifikationen beschriebenen hepatozellulären Tumoren der Ratte (Fortsetzung)

Klassifikation:	hyper- oder präneoplastische Veränderungen	als gutartig bewerteter Leberzelltumor	Leberzelltumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter Leberzelltumor
ILSI:	hepatozelluläres Adenom			
(a) Barnasch et al. 1985	Herde veränderter Hepatozyten (a)	(b)	hepatozelluläres Karzinom (c)	
(b) Brooks & Roe 1985	unterschieden zwischen: 1. Klarzelligen Arealen nicht scharf abgegrenzt, groß, Zellen vergrößert und glykogenreich	Verlust des normalen Leberaufbaus, keine lobuläre Struktur, trabekuläre Anordnung mit 1-2 Zellen dicken Balken, Kompression des angrenzenden Parenchyms, Zellen gewöhnlich größer als normal, keine Invasivität, i.d.R. nicht Lebensverkürzend	Kern: Zytoplasma Verhältnis größer als in normaler Leber, Variabilität der Zellen, verschiedene Formen: 1. trabekulär: dicke Trabekel in unregelmäßiger Anordnung 2. glandulär: neoplastische Zellen um zentralen Hohlraum, mit anderen Formen gemischt 3. anaplastisch: Zellplatten ohne offensichtliche Organisation, Zellgröße und -form variabel 4. gemischt mit Gallengangs-epithel	
(c) Popp 1985	2. Klar- und azidophil- zelligen Herden gut abgegrenzt, kleiner als 1., klarzellig: abnormale Zellpopulation, die exzessiv Glykogen speichert, azidophilzellig: veränderte Enzymaktivitäten 3. Gemischtzelligen Herden 4. Basophilzelligen Herden glykogenarme Zellen 5. Tigermusterzelligen Herden Zellen enthalten basophile Körperchen auf klarem oder azidophilem Hintergrund			

Beide nehmen grundlegend die gleiche Einteilung vor (so wie sie auch in den zitierten Referenzen anzutreffen ist):

1. Präneoplastische Veränderungen (die von Bannasch et al. 1985 nochmals in diverse Untergruppen eingeteilt werden ;
2. Benigner Lebertumor;
3. Hepatozelluläres Karzinom, das nach Struktur und/oder Differenzierungsgrad weiter differenziert wird.

Beide Male wird also eine deutliche Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren vorgenommen und auch ausdrücklich gutgeheißen, was ein Widerspruch zu der von Squire und Levitt [Ref. (7)] bzw. ILAR [Ref. (10)] vertretenen Auffassung ist.

Die Angaben bezüglich des biologischen Verhaltens sind aber keineswegs eindeutig, so weisen Schauer und Kunze (1976) darauf hin, daß auch Hepatome, die morphologisch eindeutig als benigne zu klassifizieren sind, metastasieren können.

Und nach Aussage beider Klassifikationen schwanken die Angaben für die Metastasierungsfrequenz hepatozellulärer Karzine zwischen 0 und 100%.

Die Angaben ,die die zitierten Referenzen und die sie angeben den Arbeiten zur Metastasierungshäufigkeit der Tumoren machen, sind in Tab. 21 zusammengefaßt.

Neben den zu Referenz (3+) zusammengefaßten Arbeiten macht nur noch Referenz (10); ILAR, konkrete Zahlenangaben zur Metastasierungshäufigkeit und von den klassifizierten Beiträgen sind es 8, die sich zur Metastasierung äußern.

Zusammenfassung der wichtigsten Merkmale der zitierten Referenzen:

Von den zitierten 10 Referenzen werden genau genommen nur drei verschiedene Klassifikationen vorgestellt [Refs. (8),

Tab. 21 Angaben der Klassifikationsreferenzen und der sie zitierenden Arbeiten zur Metastasierungsfrequenz hepatozellulärer Tumoren der Ratte

Referenzen und klassifizierende Beiträge (in chronologischer Reihenfolge, Nr. laut Anhang 5)	Tumorbezeichnung	Metastasierungsfrequenz in % (von n tumortragenden Tieren)
(1) Firminger & Reuber 1961	gut-entwickelte hepatozelluläre Karzinome	34 (125)
147	"	43 (28)
(2) Reuber & Firminger 1963	gut-entwickelte hepatozelluläre Karzinome	k.A.
147 siehe unter (1)		
(3) Reuber 1965	höchst-differenzierte hepatozell. Karzinome gut-diff. hepatozell. Karzinome schlecht-diff. hepatozell. Karzinome	keine 33-50 ¹ 100 ¹
147 siehe unter (1)		
100	hepatozell. Karzinome (gut- und schlecht diff.)	6 (52)
(4) Reuber & Lee 1968	undifferenziertes hepatozelluläres Karzinom	Metastasen gefunden, ohne Häufigkeitsangabe
100 siehe unter (3)		
(5) Uraguchi et al. 1972	Hepatom II Hepatom III hepatozelluläres Karzinom	keine gelegentlich 11 (19) ²
132		
(6) Reuber 1975	gut.diff. hepatozell. Karzinom schlecht-diff. und undiff. hepatozell. Karzinom	33-50 ¹ 100 ¹
147 siehe unter (1)		
(7) Squire & Levitt 1975	hepatozell. Karzinom neoplastischer Knoten hepatozell. Karzinom	möglich keine gefunden Metastasen nicht ungewöhnlich
82 38		
65,10: machen keine Angaben zur Metastasierung		
(8) Bannasch 1978	- Adenokarzinom	- k.A.
141		
(9) Hecht et al. 1980	hepatozell. Karzinom "	k.A. k.A.
58		
(10) ILAR 1980	Leberkrebs	10-30 ²
116,51,170,28	keine dieser Arbeiten macht Angaben zur Metastasierung	
169	hepatozell. Karzinom	2(67) ³
134	"	keine gefunden

1: Allgemeine Angabe, ohne konkreten Bezug zu einer Untersuchung

2: Angaben aus der Literatur

3: Nur die Gesamtzahl der Lebertumoren ist angegeben

k.A.: keine Angaben

Bannasch (Beschreibung ausschließlich der zellulären Veränderungen) und (9), Hecht et al. (gar keine Beschreibung) bleiben unberücksichtigt; Ref. (1), (2), (3), (4) und (6) werden zusammengefaßt; Ref. (7) und (10) sind so ähnlich, daß von nur einer Klassifikation gesprochen werden kann].

Die Übereinstimmungen zwischen diesen drei grundlegenden Klassifikationen sind, sowohl was die Unterscheidung der Veränderungen in verschiedene Typen, als auch was die morphologische Beschreibung betrifft, generell gut, wenn man von der Besonderheit von Referenz (3+), die hepatozellulären Karzinome in "kleine" und "gut entwickelte" zu unterteilen, absieht.

Es bleibt aber auch noch der Unterschied bei der Beurteilung der hyperplastischen bzw. neoplastischen Knoten, da die Referenzen (7) und (10) ausdrücklich auf die "nicht-benigne" Natur dieser Veränderungen hinweisen, während sowohl Reuber et al. als auch Uraguchi et al. [Ref. (5)] bemüht sind, eine klare Unterscheidung in benigne und maligne Tumoren vorzunehmen.

Außer den bereits in Tab. 18 aufgeführten Kriterien werden von den Autoren der zitierten Referenzen keine weiteren oder entscheidenden Kriterien genannt, die sie für die Beurteilung einer Veränderung als neoplastisch oder maligne anlegen.

3.2.2. Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation

In Tab. 22 sind die 7 Arbeiten, in denen die gefundenen Tumoren beschrieben werden, und die von ihnen benutzten Tumorbezeichnungen aufgeführt.

Aufgrund der in den einzelnen Beiträgen gegebenen Beschreibungen wurde versucht, sie einer der Klassifikationsreferenzen zuzuordnen (Tab. 23).

Die große Übereinstimmung zwischen den Referenzen macht dies jedoch sehr schwierig.

Tab. 22 Tumorbezeichnungen für hepatozelluläre Tumoren der Ratte - Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation*

Bezeichnung:

Hepatom	2		
hepatozelluläres (Leberzell-)	2	59	62
Karzinom	117	68	145
hyperplastischer Knoten/ knotige Hyper- plasie/ hyperplastische Areale	50	59	62
		68	

Jahrgang: 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85
****:** Die Zahlen in der Tabelle geben die in Anhang 5 verwendeten Nummern der 203 ausgewerteten Veröffentlichungen an

Tab. 23 Zuordnung der Beiträge mit Tumorbeschreibung zu den Referenzen zu
"Ratte, Leber" und Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung

Beiträge(Nr. laut Anhang 5, Reihen- folge wie in Tab. 22)	zugeordnete Klassifika- tionsreferenz	Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tieren mit als maligne bezeichneten/bewerteten Tumoren)
--	--	---

2	nicht möglich	24 (55)
117	nicht möglich	10 (10)
50	(3+)	100 (2)
59	(3+)	keine gefunden
68	(3+)	Metastasen gefunden, Häufigkeit nicht ermittelbar
62	(3+)	k.A.
145	nicht möglich	28 (18)

k.A.: keine Angaben

Bei vier der sieben Artikel (Nr. 50, 59, 68 u. 62) werden die Bezeichnungen "hyperplastischer Knoten" (oder knotige Hyperplasie) und "hepatozelluläres Karzinom" zusammen benutzt. Die Beschreibung der Veränderungen ermöglicht keine eindeutige Zuordnung, aber die Verwendung des Begriffs "hyperplastischer Knoten" - die Referenzen (7) und (10) wollen diesen ja gerade durch "neoplastischer Knoten" ersetzt wissen - läßt eine Zuordnung zu Referenz (3+) gerechtfertigt erscheinen.

Die übrigen Arbeiten mit Beschreibung können nicht zugeordnet werden, da sie nur hepatozelluläre Karzinome beschreiben. Alle Beiträge mit Tumorbeschreibung stammen aus den 70er Jahren.

Nur einer der Beiträge mit Tumorbeschreibung macht keine Angaben zur Metastasierung der gefundenen Tumoren (Tab. 23).

3.2.3. Beiträge ohne Tumorbeschreibung

Bei 55 der insgesamt 77 zum Thema "Ratte, Leber" untersuchten Beiträge wird weder eine Referenz zur Tumorklassifikation angegeben, noch werden die gefundenen Tumoren beschrieben.

Einen Überblick über die in diesen Arbeiten verwendeten Tumorbezeichnungen und ihre Kombinationen miteinander gibt Tab. 24.

Bei der Feststellung der Verwendungshäufigkeit einzelner Tumorbezeichnungen fällt das starke Überwiegen der Bezeichnung "hepatozelluläres Karzinom" auf.

Die zeitliche Abfolge der Verwendung der verschiedenen Bezeichnungen zeigt:

1. Die Begriffe "hepatozelluläres Karzinom" und "Leberzelladenom" zeigen eine recht gleichmäßige Verteilung über die 15 Jahre.

Tab. 24.1 Tumorbezeichnungen für hepatozelluläre Tumoren der Ratte - Beiträge ohne Beschreibung*

Bezeichnung:															
Leber tumor															
53															
Leberkarzinom															
12															
Adenokarzinom															
108															
hepatozellulärer/ (Leberzell-) Tumor/															
107															
hepatozelluläre Neoplasie															
160															
Hepatom															
45 ²															
142, 106 133 ²															
168 ¹															
hepatozelluläres Karzinom/															
12 ^u , 60															
75, 106, 48 ¹															
112, 166															
142, 108, 36,74, 8															
195 113, 109, 92															
143, 141, 102 93,94, 13															
200 171, 172 34,95, 89,98, 18,64, 53 ^u , 130 99, 104, 90,91, 155															
105, 1068															
Leberzellkarzinom/															
46															
122															
Hepatokarzinom/															
Karzinom															
56															
63															
101															
Jahrgang:															
72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86															

*: Die Zahlen in der Tabelle geben die in Anhang 5 verwendeten Nummern der 203 ausgewerteten Veröffentlichungen an
¹: Differenzierungsgrad angegeben
²: Unterscheidung verschiedener Differenzierungsgrade
^u: Wird als Untergruppe einer umfassenderen Tumorbezeichnung angegeben

Tab. 24.2 Tumorbezeichnungen für hepatozelluläre Tumoren der Ratte - Beiträge ohne Beschreibung* (Fortsetzung)

Bezeichnung:															
hepatozelluläres/ (Leberzell-)															18
Adenom/ Leberadenom/ Adenom/ adenomatöser Knoten	60 12 73	195			154									61	63
				171										56	
neoplastischer Knoten/ Knoten				74	8									13	34, 95, 89, 98, 104 97, 130 103, 105 101
hyperplastischer Knoten/ knotige Hyper- plasie						166	133							102	90, 91, 155
						66									

*: Die Zahlen in der Tabelle geben die in Anhang 5 verwendeten Nummern der 203 ausgewerteten Veröffentlichungen an

1: Differenzierungsgrad angegeben

2: Unterscheidung verschiedener Differenzierungsgrade

u: wird als Untergruppe einer umfassenderen Tumorbezeichnung angegeben

2. Hepatom wird - ohnehin selten gebraucht - in den letzten 10 Jahren des Untersuchungszeitraums nur einmal benutzt.
3. "Hyperplastischer Knoten" wird - ebenfalls eine seltene Bezeichnung - nur Mitte der 70er Jahre häufiger gebraucht (vgl. dazu Zuordnung der Beiträge mit Beschreibung, S. 55).
4. Der Begriff "neoplastischer Knoten" wird erst seit 1982 häufiger verwendet, er ist dann aber deutlich häufiger als "Leberzelladenom" oder "hyperplastischer Knoten".

Ebenso wie bei den Beiträgen mit Beschreibung, so erfolgt auch hier der Versuch einer Zuordnung zu den Klassifikationsreferenzen (Tab. 25). Da die Bezeichnungen die einzigen Hinweise bieten, werden alle Beiträge, die "hyperplastischer Knoten" allein oder mit "hepatozelluläres Karzinom" zusammen benutzen, zu Referenz (3+) zugeordnet.

Dementsprechend werden die Arbeiten, die "neoplastischer Knoten" benutzen, zu den Referenzen (7) und (10) eingeordnet. Die Verwendung von "Adenom" läßt sich zwar, da dieser Begriff häufig synonym zu den beiden oben genannten benutzt wird, durchaus mit der Benutzung von "hyperplastischer" bzw. "neoplastischer" Knoten vergleichen, kann jedoch nicht zur Zuordnung dienen, da er in den zitierten Klassifikationsreferenzen nicht auftaucht.

Ebenso können die Beiträge, die nur "hepatozelluläres Karzinom" benutzen, nicht zugeordnet werden, da diese Bezeichnung sowohl in Referenz (3+) als auch in den Referenzen (7) und (10) benutzt wird.

Schließlich sind die übrigen Arbeiten, die Bezeichnungen benutzen, die in keiner der genannten Klassifikationsreferenzen vorkommen, zu einer eigenen Gruppe zusammengefaßt.

3.2.4. Angaben zur pathologisch-histologischen Untersuchung

In Tab. 26 sind die Angaben zusammengefaßt, die die Arbeiten, die über hepatozelluläre Tumoren bei der Ratte berichten,

Tab. 25.1 Zuordnung der Beiträge ohne Tumorbeschreibung zu den Referenzen zu "Ratte, Leber" und Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung

Beiträge(Nr. laut An- Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tie-
hang 5, Reihenfolge ren mit als maligne bewerteten/bezeichneten Tumoren)
wie in Tab. 24

1. Zu Ref. (3+) zugeordnet:

66	k.A.
166	k.A.
102	k.A.

2. Zu Ref. (7) oder (10) zugeordnet:

74	keine gefunden
8	k.A.
13	k.A.
34	k.A.
95	k.A.
97	k.A.
130	k.A.
89	14 (14)
98	k.A.
101	k.A.
103	k.A.
105	14 (36)
104	keine gefunden
90	k.A.
91	40 (52)
155	k.A.

3. Entscheidung nicht möglich, "Adenom" als Tumorbezeichnung:

60	keine gefunden
73	k.A.
195	Metastasen gefunden, aber keine Zahlenangabe
143	k.A.
171	k.A.
154	k.A.
56	10 (20)
61	keine gefunden
63	7 (15)
18	k.A.

k.A.: keine Angaben

Tab. 25.2 Zuordnung der Beiträge ohne Tumorbeschreibung zu den Referenzen zu "Ratte, Leber" und Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung

Beiträge(Nr. laut An- Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tie-
hang 5, Reihenfolge ren mit als maligne bewerteten/bezeichneten Tumoren)
wie in Tab. 24

4. Entscheidung nicht möglich, nur "hepatozelluläres Karzinom" als Tumor-
bezeichnung:

46	k.A.
122	6 (47)
75	k.A.
112	17 (12)
48	Metastasen gefunden, Häufigkeit nicht ermittelbar
113	k.A.
200	k.A.
36	10 (5)
109	k.A.
111	k.A.
172	k.A.
92	k.A.
93	Metastasen gefunden, Häufigkeit nicht ermittelbar
94	keine gefunden
99	36 (140)
64	k.A.

5. Übrige:

53	k.A.
12	k.A.
108	k.A.
107	k.A.
160	keine gefunden
45	15 (62)
142	Metastasen gefunden, ohne Häufigkeitsangabe
106	k.A.
133	35 (26)
168	4 (74) ¹

k.A.: keine Angaben

¹: Die angegebene Häufigkeit bezieht sich auf alle gefundenen Leber-
tumoren

über das Auffinden von Metastasen dieser Tumoren machen. Dabei zeigt sich kaum ein Unterschied zwischen den Angaben der Beiträge, in denen "Karzinom" als Tumorbezeichnung benutzt wird, und den Angaben aller Beiträge insgesamt. Mit 67 (87%) Arbeiten stellen die Beiträge, in denen "Karzinom" benutzt sind, allerdings auch die überwiegende Mehrzahl aller Beiträge. Hervorzuheben ist, daß bei den unklassifizierten Beiträgen mit Tumorbeschreibung (dies sind allerdings nur 7 Arbeiten) der Anteil der Arbeiten, die über das Vorhandensein von Metastasen berichten, mit 71% deutlich höher liegt als im Durchschnitt aller Arbeiten, wo dieser Anteil bei 34% liegt.

Auskunft über den Einfluß der Genauigkeit der Untersuchung der Lunge auf das Auffinden von Metastasen gibt Tab. 27. Demnach wurden bei 25% der Arbeiten, die angeben, jede Lunge histologisch untersucht zu haben, Metastasen gefunden, aber nur bei 16% der Beiträge, bei denen nur veränderte Organe (also auch Lungen) untersucht wurden. Allerdings wurden bei 43% der Arbeiten, die nur allgemeine Angaben zur Durchführung der Histologie machen, Metastasen gefunden.

Tab. 26 Zusammenfassung der Angaben der zum Thema "Patte, Leber" untersuchten Beiträge zur Metastasierung

	Beiträge mit Angabe einer Referenz		Beiträge ohne Angabe einer Referenz		alle Beiträge		Beiträge, in denen "Karzinom" als Tumorbearzeichnung benutzt wird n = 67
	mit Referenz n = 15	ohne Beschreibung n = 7	ohne Beschreibung n = 55	zusammen n = 62	n = 77		
keine Angaben	7 (47%)	1 (14%)	33 (60%)	34 (55%)	41 (53%)	36 (54%)	
keine gefunden	3 (20%)	1 (14%)	6 (11%)	7 (11%)	10 (13%)	6 (9%)	
Metastasen gefunden	5 (33%)	5 (72%) ¹	16 (29%) ¹	21 (34%)	26 (34%)	25 (37%)	

¹: Bei einem Teil der Arbeiten werden entweder keine Zahlenangaben zur Metastasierung gemacht oder die Häufigkeit ist nicht ermittelbar

Tab. 27 Angaben zur histologischen Untersuchung der Lunge

	alle Beiträge	Beiträge, in denen über das Finden von Metastasen berichtet wird
jede Lunge unter- sucht	8	2 (von 8 = 25%)
Veränderungen, Tu- moren untersucht	19	3 (von 19 = 16%)
Allgemeine Anga- ben: Organe unter- sucht, komplette Histologie usw.	47	20 (von 47 = 43%)
Keine Angaben oder außer Leber keine Organe untersucht	3	1 (von 3 = 33%)

3.3. Maus, Lunge

Von den 250 untersuchten Beiträgen berichten 81 über epitheliale Lungentumoren bei Mäusen.

23 dieser 81 Arbeiten (28%) geben Referenzen für die benutzte Tumorklassifikation an; in 8 Arbeiten (10%) werden die Tumoren beschrieben und 50 Arbeiten (62%) nennen weder eine Referenz, noch geben sie eine Beschreibung der gefundenen Lungentumoren.

3.3.1. Klassifizierte Beiträge und zitierte Referenzen

Von den 23 klassifizierten Beiträgen werden 11 verschiedene Referenzen angegeben (Tab. 28).

In Tab. 29 finden sich einige wichtige Angaben zu diesen 11 Quellen. So stellen nur die Referenzen (4), Amaral-Mendez, und (5), Kimura, Vorschläge für - neue - Klassifikationen dar. Beide Autoren stellen eigene Versuchsergebnisse dar, empfehlen die daraus abgeleiteten Klassifikationen aber zum allgemeinen Gebrauch. Die Referenzen (1), Stewart, und (9), Shimkin und Stoner, heben sich von den übrigen Quellen, die allesamt Veröffentlichungen über Karzinogenitätsversuche sind, ab, da sie eine umfassende Darstellung über Lungentumoren bei Mäusen geben und somit für die darin vorgestellten Klassifikationen auch ein Anspruch auf allgemeine Gültigkeit abgeleitet werden kann. Der Abschnitt über die Klassifikation der Tumoren steht aber in beiden Referenzen nicht im Vordergrund, so daß sie nicht als Klassifikationsvorschläge aufgefaßt wurden.

In zwei der zitierten Referenzen [(3), Toth et al. 1964 und (11), Toth] werden die gefundenen Tumoren nicht beschrieben. Ref. (11) verweist dazu auf eine andere, ebenfalls als Referenz zitierte Veröffentlichung, an der derselbe Autor mitgewirkt hat [Ref. (8)].

- (1) STEWART, H.L. (1959):
Pulmonary tumors in mice
in: F. HOWBARGER (Hrsg.): The physiopathology of cancer.
Hoeber-Harper, New York, S. 18-37
- (2) MORT, K. (1961):
Preliminary note on adenocarcinoma of the lung in mice
induced with 4-nitroquinoline-N-oxide.
Gann 52, 265-270
- (3) TOTTH, B., MAGEE, P.N. u. SHUBIK, P. (1964):
Carcinogenesis study with dimethylnitrosamine in orally
treated adult and subcutaneously injected newborn BALB/c
mice.
Cancer Res. 24, 1712-1721
- (4) AMARAL-MENDEZ, J.J. (1969):
Histopathology of primary lung tumors in the mouse.
J. Pathol. 97, 415-427
- (5) KIMURA, J. (1971):
Progression of pulmonary tumor in mice
1. Histological studies of primary and transplanted
pulmonary tumors.
Acta Pathol. Jpn. 21, 213-256
- (6) CARDESA, A., FOUR, P., RUSTICA, M., ALTHOFF, J. u.
MOHR, U. (1973):
The syncarcinogenic effect of methylcholanthrene and
dimethylnitrosamine in Swiss mice.
Z. Krebsforsch. 79, 98-107
- (7) KANISAWA, M. (1974):
Induction of pulmonary tumors in mice by oral ad-
ministration of a 5-Nitrofurant derivative
in: E. KARBE, J.F. PARK (Hrsg.): Experimental lung
cancer.
Springer-Verlag, Berlin, S. 246-256
- (8) TOTTH, B. u. SHIMIZU, H. (1974):
1-carbamyl-2-phenylhydrazine tumorigenesis in Swiss
mice: Morphology of lung adenomas.
J. Natl. Cancer Inst. 52, 241-251
- (9) SHIMKIN, M.B. u. STONER, G.D. (1975):
Lung tumors in mice: Application to carcinogenesis bio-
assay.
Adv. Cancer Res. 21, 1-58
- (10) ANDERSON, L.M., BUDINGER, J.M., MARONPOT, R.R. u.
GOOD, R.A. (1978):
Transplacental lung tumorigenesis in the athymic nude
mouse.
Cancer Res. 38, 137-141
- (11) TOTTH, B. (1978):
Formylhydrazine carcinogenesis in mice.
Br. J. Cancer 37, 960-964

Tab. 29 Angaben zu den zitierten Klassifikationsreferenzen zu "Maus, Lunge"

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	Als Klassifikationsvorschlag vorgestellt	Beschreibung der gefundenen Tumoren	Andere Klassifikation als Basis übernommen	Zahl der Zitate	Zahl der Autorengruppen	Autor(en) zitiert/zitieren selbst	Mit anderer Referenz zusammen zitiert
(1) Stewart 1959	nein	ja	nein	1	1	nein	mit (9)
(2) Mori 1961	nein	ja	nein	1	1	nein	mit (7)
(3) Toth et al. 1964	nein	nein ¹	nein	5	1 ²	ja	immer mit (8)
(4) Amaral-Mendez 1969	ja	ja	nein	1	1	nein	nein
(5) Kimura 1971	ja	ja	nein	1	1	nein	nein
(6) Cardesa et al. 1973	nein	ja	nein	1	1	ja	nein
(7) Kanisawa 1974	nein	ja	nein	1	1	nein	mit (2)
(8) Toth & Shimizu 1974	nein	ja, nur Adenome (kurz)	nein	7	1 ²	ja	fünfmal mit (3) einmal mit (11)
(9) Shimkin & Stoner 1975	nein	ja	nein	11	3	ja, zweimal	einmal mit (1)
(10) Anderson et al. 1978	nein	ja	nein	1	1	ja	nein
(11) Toth 1978	nein	nein	ja, (3) u. (8)	1	1 ²	ja	mit (8)

1: Einzige Angabe ist, daß einige der Tumoren in Bronchien und Blutgefäße eingebrochen waren und viele Mitosen zeigten

2: Autorengruppen wechselnder Größe und Zusammensetzung, aber immer unter Beteiligung von B. Toth

Diese drei Referenzen werden auch häufig zusammen zitiert, wobei B. Toth an allen zitierenden Arbeiten mitgewirkt hat. Die Mehrfachzitierungen sind in diesem Fall überflüssig, da nur eine der genannten Referenzen [Ref. (8)] tatsächlich eine Beschreibung angibt. Allerdings wird in dieser Quelle nur einer der gefundenen Tumortypen auch beschrieben.

Die am häufigsten zitierte Referenz, (9), Shimkin und Stoner, wird auch als einzige von verschiedenen Autorengruppen - insgesamt drei - angegeben.

Neben den bereits genannten Referenzen (8) und (3) bzw. (11) werden auch noch die Referenzen (1), Stewart, und (9), Shimkin und Stoner, sowie (2), Mori, und (7), Kanisawa, zusammen zitiert.

In beiden Fällen werden dabei voneinander völlig unabhängige Quellen zusammen zitiert, die sich nicht nur nicht ergänzen, sondern die, was die Bezeichnung, aber auch die Bewertung der Tumoren angeht, durchaus abweichende, sogar widersprüchliche Aussagen machen.

Tab. 30 zeigt die Jahrgänge der klassifizierten Beiträge und von welchen dieser Beiträge Mehrfachzitate gemacht werden. Demnach nennen 8 der 21 klassifizierten Arbeiten (38%) mehr als eine Quelle zur Tumorklassifikation.

Während Referenz (6), Cardesa et al., bereits ein Jahr nach der Veröffentlichung zum ersten Mal zitiert wird, liegt die erste Nennung von Referenz (1), Stewart, 18 Jahre nach deren Publikation.

Eine Zusammenfassung der Bezeichnungen, Beschreibungen und Bewertungen der Tumoren in den 11 zitierten Referenzen gibt Tab. 31. Für Referenz (5), Kimura, werden in dieser, wie auch in den folgenden Tabellen, nur die spontanen oder induzierten Tumortypen, nicht jedoch die nach Transplantation entstehenden Typen berücksichtigt (Zur Beschreibung dieser Transplantate, sowie zur ausführlicheren Darstellung der einzelnen Referenzen, siehe Anhang 3).

Die meisten Referenzen nehmen eine klare Abgrenzung zwischen einem benignen und einem malignen Lungentumor vor, wobei letzterer häufig mit den Merkmalen "Invasivität, zelluläre Anaplasie, häufige Mitosen" [Ref. (6), (7), (9)] beschrieben wird.

Stewart, Referenz (1), setzt sich von dieser Unterscheidung klar ab, da er alle alveologen Lungentumoren als Karzinome bezeichnet. Seine Beschreibung der Morphologie entspricht dabei aber durchaus der der Adenome, wie sie von den Referenzen (2), (6), (8) und (9) angegeben wird.

Einige unklare Bewertungen zeigen die Referenzen (3), (5), (6) und (10):

Toth, Referenz (3), berichtet nur über "benigne Adenome", von denen einige jedoch Malignitätszeichen (Invasivität, erhöhte Mitosezahl) zeigten, ohne diesen Widerspruch zwischen Bezeichnung und Beschreibung näher zu erläutern.

Kimura, Referenz (5), gibt keine eindeutige Bewertung der Dignität des von ihm beschriebenen papillären Tumortyps an. Er erwähnt, daß einige Autoren diesen Typ als maligne einstufen. Kimura selbst jedoch faßt die drei Typen "alveolär auskleidender, A-P und papillärer Tumor" zu "typischen Adenomen" zusammen. Da er außerdem die Malignität des von ihm nach Transplantation gefundenen zystopapillären Tumors mit dessen Metastasierungsfähigkeit begründet, legt dies die Vermutung nahe, daß er den papillären Typ - bei dem er keine Metastasen finden konnte - als gutartig betrachtet.

Cardesa et al. [Ref. (6)] zählen zu den "atypischen Adenomen" auch solche Tumoren, die zwar, entgegen der von ihnen eigentlich gegebenen Definition, intrabronchiales Wachstum, aber keine eindeutigen zytologischen Malignitätsmerkmale zeigten.

Schließlich beschreiben Anderson et al. [Ref. (10)] bei den von ihnen untersuchten athymischen, nackten Mäusen einen Tumortyp, der sich durch größere Invasivität und Zellatypie von den "normalen" Adenomen unterscheidet und dessen Beurteilung nicht klar ist.

Tab. 31.1 Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen epithelialen Lungentumoren der Maus

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	als gutartig bewerteter epithelialer Lungentumor	epithelialer Lungentumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter epithelialer Lungentumor
(1) Stewart 1959			<u>alveologenes Karzinom</u> Kompression des umgebenden Gewebes; uniform; dichtgepackte Stränge kubischer oder zylindrerförmiger Zellen, die in Azini mit papillärer Form angeordnet sind <u>Plattenepithelkarzinom</u> <u>keine Beschreibung</u>
(2) Mori 1961	(papilläres Zyst) <u>Adenom</u> uniform, hyperplastisches Aussehen, Zellen hyperchromatisch		<u>Adenokarzinom</u> Azini von unregelmäßiger Größe und Form mit papillärer Formation, metastasierend
(3) Toth et al. 1964	benigne <u>Adenome</u> <u>keine Beschreibung</u>	einige benigne <u>Adenome</u> Invasion von Blutgefäßen und Bronchien, viele Mitosen	
(4) Amaral-Mendez 1969	<u>Typ A (kubischzelliger Tumor)</u> papilläre Struktur aus dichtgepackten, einlagigen Zellsträngen, die sich in kleinen Papillen verzweigen; oft traubenartig, eventuell solid <u>Typ B (Zylinderepithel-Tumor)</u> mehrtragige Zellsäulen, die durch schmale Lumina getrennt sind und sich in kurzen, dicken Papillen verzweigen <u>Typ I (Zwischenform-Tumor)</u> wie atypischer A-Tumor, unregelmäßige Papillen mit soliden Arealen dazwischen		<u>Typ A (kubischzelliger Tumor)</u> zunehmender Verlust der papillären Struktur, Zellen pleomorph, Kerne dunkel <u>Typ B (Zylinderepithel-Tumor)</u> behält papilläre Struktur, invasiv, adenokarzinomatöses Muster <u>Typ I (Zwischenform-Tumor)</u> multizentrische Verbreitung (alveolär und peribronchial)

Tab. 31.2 Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen epithelialen Lungentumoren der Maus (Fortsetzung)

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	als gutartig bewerteter epithelialer Lungentumor	epithelialer Lungentumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter epithelialer Lungentumor
(5) Kimura 1971	alveolar-auskleidender Typ klein, Zellen größer als normal, wachsen entlang Alveolarsepten oder füllen Lumen aus; dichte-packte anastomosierende Stränge oder solide Nester A-P Typ (Übergangsform zwischen alveolarauskleidendem und papillärem Typ) kollabierte oder vollständige Trabekel, Zellen unregelmäßig arrangiert	papillärer Typ groß; wenige Lagen kubischer oder säulenförmiger, basophiler Zellen in papillärem Muster, gelegentlich Invasion von Bronchien, keine Metastasen beobachtet	epithelialer Lungentumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung) als bösartig bewerteter epithelialer Lungentumor
(6) Cardesa et al. 1973	Adenom regelmäßiges, meist solides oder papilläres Muster, Kompression der Umgebung, kubische Zellen, blaßes Zytoplasma	atypisches Adenom unregelmäßige Zellform, keine Zeichen parenchymaler Invasion	Karzinom anaplastische Zellen, häufig Mitosen, Zerstörung des umgebenden Gewebes
(7) Kanisawa 1974	pulmonales Adenom spontan: recht uniformes, lockeres u. papilläres Wachstum; Zellen klein und kubisch induziert: dichte-packte Stränge kubischer, zylindrischer oder polygonaler Zellen	pulmonales Karzinom dichtgepacktes, solides Wachstum, Zellen hochgradig atypisch, häufig Mitosen, Wachstum invasiv und infiltrativ, keine Metastasen beobachtet 3 Typen differenziert: - papilläres Adenokarzinom - Adenokarzinom - Adenokanthom	

Tab. 31.3 Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen epithelialen Lungentumoren der Maus (Fortsetzung)

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	als gutartig bewerteter epithelialer Lungentumor	epithelialer Lungentumor (ohne Bewertung der Dignität oder mit unklarer Bewertung)	als bösartig bewerteter epithelialer Lungentumor
(8) Toth & Shimi- zu 1974	Adenom zunächst: Haufen proliferierender Zellen später: "gut-entwickeltes Adenom": adenoide Struktur, scharf demar- kiert, Zellen kubisch oder zylin- derförmig, dunkle Kerne, azido- philes Zytoplasma		Adenokarzinom keine Beschreibung
(9) Shimkin & Sto- ner 1975	Adenom dichtgepackte Stränge kubischer oder zylinderförmiger, azidophiler Zellen, Infiltration oder Kompres- sion des umliegenden Gewebes, uni- formes adenomatöses Muster		Adenokarzinom strukturelle und zelluläre Anapla- sie, erhöhte Zahl von Mitosen, In- vasion des umgebenden Gewebes
(10) Anderson et al. 1978	Adenom bei +/- Tieren regelmäßige Zellanzordnung, uni- form, Kern blasig	Adenom bei nu/nu-Tieren viele atypische, basophile Zel- len, Tendenz zur Invasion von Pa- renchym und Pleuraoberfläche	
(11) Toth 1978	Adenom keine Beschreibung		Adenokarzinom keine Beschreibung

Die von Amaral-Mendez [Ref. (4)] vorgenommene Klassifizierung unterscheidet sich schon vom Ansatz her prinzipiell von der der übrigen Referenzen. Während letztere nämlich eine grundlegende Unterscheidung nach der Dignität vornehmen - mit Ausnahme von Referenz (1) - und diese mit verschiedenen morphologischen Merkmalen begründen, nimmt Amaral-Mendez zunächst eine Differenzierung dreier Tumortypen nach deren Ursprungszellen vor. Er unterscheidet Tumoren alveolären (Typ A), bronchiolären (Typ B) und gemischten (Typ I) Ursprungs, wobei seiner Ansicht nach dieser Differenzierung ganz bestimmte morphologische Unterschiede entsprechen. Amaral Mendez macht damit die Histogenese bzw. die damit verbundene Struktur zum wichtigsten Kriterium für die Einteilung der Lungentumoren.

Die Frage des zellulären Ursprungs der Tumoren wird von den übrigen Referenzen dagegen, wenn überhaupt, nur am Rande erwähnt.

Die Mehrzahl der Autoren gibt an, daß die meisten der von ihnen beschriebenen Tumoren von den Alveolarzellen [(Mori, Ref. (2)] oder, genauer, von den großen, Typ B oder 2, Alveolarzellen [Toth & Shmizu, Ref. (8); Kanisawa, Ref. (7); Kimura, Ref. (5); Shimkin & Stoner, Ref. (9)] abstammen, ohne jedoch die Möglichkeit, daß einige Tumoren auch bronchiolären Ursprungs sein könnten, ganz auszuschließen. Als einziger Autor erwähnt Kanisawa, daß eines der von ihm gefundenen Adenome nachweislich von Clara-Zellen abstammt.

Stewart [Ref. (1)] dagegen glaubt, daß alle von ihm beschriebenen Karzinome von Alveolarzellen herrühren.

Die am häufigsten genannten Merkmale der in den verschiedenen Referenzen beschriebenen Tumoren und die diesen Merkmalen zugeordneten Bezeichnungen sind nochmals in Tab. 32 zusammengefaßt. Meist lassen die Beschreibungen erkennen, ob ein benigne oder maligne bewerteter Tumor damit bezeichnet wird, aber bei den alveologen Karzinomen von Stewart [Ref. (1)] ist eine solche Aussage nicht möglich, da

Tab. 32 Vergleich der von den Referenzen zu "Maus, Lunge" am häufigsten genannten morphologischen Beschreibungen und der damit verbundenen Tumorbezeichnungen

Beschreibungen:		a. Invasivität/Infiltration b. zelluläre Atypie/Anaplasie c. viele Mitosen d. papilläres Muster	
Beschreibungen:		a. deutlich abgegrenzt/Kompression b. dichtgepackte Zellsäulen c. papilläres Muster d. uniformes Muster	
Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)		Bezeichnung u. verwendete Beschreibung	Bezeichnung u. verwendete Beschreibung
(1) Stewart 1959	alveologenes Karzinom	a, b, c, d	alveologenes Karzinom
(2) Mori 1961	Adenom	d	Adenokarzinom
(3) Toth et al. 1964			einige benigne Adenome
(4) Amaral-Mendez 1969	Typ A Tumor Typ B Tumor Typ I Tumor	b, c b, c c	Typ A Tumor Typ B Tumor Typ I Tumor
(5) Kimura 1971	alveolarauskleidender Typ	b	papillärer Typ
(6) Cardesa et al. 1973	Adenom	a, c	Karzinom
(7) Kanisawa 1974	pulmonales Adenom	c, d	pulmonales Karzinom
(8) Toth & Shimizu 1974	Adenom	a	
(9) Shimkin & Stoner 1975	Adenom	a, b	Adenokarzinom
(10) Anderson et al. 1978	Tumoren bei +/-Tieren	a, d	Tumoren bei nu/nu-Tieren

Tab. 33 Charakteristische Merkmale der in den von IARC und ILSI vorgeschlagenen Klassifikationen beschriebenen epithelialen Lungentumoren der Maus

Klassifikation	als gutartig bewerteter epithelialer Lungentumor	als bösartig bewerteter epithelialer Lungentumor
IARC: Stewart et al. 1979		alveologenes Karzinom uniformes Aussehen: dichtgepackte Stränge kubischer oder zylinderröhriger Zellen; wenig Ströma; Zellen in Azini angeordnet, oft mit papillärem Muster, weitere Unterteilung wie von Kimura [1971, = Ref. (5)] vorgeschlagen: <u>1. alveolar-auskleidender (alveolar-lining) Typ</u> <u>2. alveolar-papillärer Typ</u> <u>3. papillärer Typ</u> Plattenepithelkarzinom keine Beschreibung
ILSI: Kauffman & Sato 1985	alveoläres Typ II-Zell-Adenom trabekuläres Muster mit anastomosierenden Strängen, die solide Nester bilden; Zellen uniform, kubisch; Kerne rund; im HE-Präparat eosinophiles Zytoplasma; EM: Lamellenkörper, große Mitochondrien bronchioläres Adenom tubuläres oder papilläres Muster, Kompression der Umgebung; neoplastische Clara-Zellen: kubisch oder zylinderröhrig, variable Kerngröße und -form, charakteristische Kerneinfaltungen; im HE-Präparat blasses Zytoplasma; EM: Kerneinfaltungen, Sekretionsgranula	

sich seine Beschreibung sowohl mit der der Adenome als auch mit der der (Adeno-)Karzinome von anderen Autoren deckt. Zu Überschneidungen kommt es auch bei den von Amaral-Mendez [Ref. (4)] beschriebenen Tumoren, da für jeden Tumor Eigenschaften genannt werden, die eine Einordnung sowohl, unter der "Adenomgruppe" als auch der "(Adeno-)Karzinomgruppe" zulassen. Dies entspricht ja auch dem Vorgehen von Amaral-Mendez, jeden seiner drei Tumortypen nochmals in eine benigne und maligne Form zu unterteilen.

Die papilläre Struktur wird sowohl zur Beschreibung von benignen als auch malignen Tumoren häufig benutzt.

Weder die von der IARC, noch die von ILSI vorgeschlagene Klassifikation wird von den untersuchten Beiträgen zitiert. In Tab. 33 sind die wichtigsten Merkmale der in diesen beiden Klassifikationen beschriebenen Tumoren zusammengestellt. Einer der Autoren der von der IARC vorgestellten Klassifikation (H.L. Stewart) ist auch der Autor von Referenz (1). Beide Vorschläge sind auch nahezu identisch, die Klassifikation von Stewart et al.(1979) wird lediglich durch den Hinweis erweitert, daß die alveologenen Karzinome nach der Einteilung von Kimura [= Ref. (5)] weiter differenziert werden können. Auch in dieser Klassifikation erfolgt, ebenso wie in Referenz (1), ein Hinweis auf Plattenepithelkarzinome als weitere mögliche epitheliale Lungentumoren, ohne diese zu beschreiben.

Kauffman und Sato (1985) nehmen in der von ILSI publizierten Klassifikation eine Einteilung nach der Histogenese vor [vgl. Ref. (4), Amaral-Mendez]. Es werden dabei alveoläre Typ II-Zell-Adenome und bronchioläre Adenome, die von Clara-Zellen abstammen, unterschieden. Bemerkenswert ist, daß das Vorkommen von malignen Formen - sowohl der Typ 2-Alveolarzell- als auch der Clara-Zell-Adenome zwar erwähnt wird, daß diese Karzinome aber nicht extra besprochen und beschrieben werden. Als Metastasierungsfrequenz der malignen Formen beider Tumoren wird 1-4% angegeben. Als wesentliches Unterscheidungsmerkmal wird die tubuläre oder papilläre Struktur der Clara-Zell-Adenome genannt.

Tab. 34 Angaben der Klassifikationsreferenzen und der sie zitierenden Arbeiten zur Metastasierungsfrequenz epithelialer Lungentumoren der Maus

Referenzen und klassifizierende Beiträge (in chronologischer Reihenfolge, Nr. laut Anhang 5)	Tumorbezeichnung	Metastasierungsfrequenz in % (von n tumortragenden Tieren)
(1) Stewart 1959 41	alveologenes Karzinom Adenome/alveologene Karzinome	3,6 (2865) ¹ k.A.
(2) Mori 1961 81	Adenokarzinom "	100 (2) keine gefunden
(3) Toth et al. 1964 177,181,182,183,180	Adenokarzinom keine dieser Arbeiten macht Angaben zur Metastasierung	k.A.
(4) Amaral-Mendez 1969 203	Typ A, B und I Tumor Adenokarzinom	3 (63) ² k.A.
(5) Kimura 1971 165	Metastasen nur bei transplantierten Tumoren, zur Häufigkeit siehe Anhang 3, Seite 34 ff papillärer Typ	k.A.
(6) Cardesa et al. 1973 19	Karzinom "	k.A. k.A.
(7) Kanisawa 1974 81 siehe unter (2)	pulmonales Karzinom	keine gefunden
(8) Toth & Shimizu 1974 177,181,182,183,180 siehe unter (3) 178 179	Adenokarzinom Adenokarzinom "	k.A. k.A. k.A.
(9) Shimkin & Stoner 1975 41 siehe unter (1) 14,87,23,24,26,22,162,25, 88,161	Adenokarzinom keine dieser Arbeiten macht Angaben zur Metastasierung	3,6 ^{1,2} , 33 ¹
(10) Anderson et al. 1978 5	Tumoren bei nu/nu-Tieren Lungentumoren	k.A. k.A.
(11) Toth 1978 179 siehe unter (8)	Adenokarzinom	k.A.

¹: Angaben aus der Literatur

²: Angegebene Häufigkeit bezieht sich auf alle Lungentumoren, d.h. nicht nur auf die als maligne klassifizierten

k.A.: keine Angaben

Von der von den meisten zitierten Referenzen vorgenommenen Einteilung in Adenome und (Adeno-)Karzinome weicht somit sowohl der von der IARC als auch der von ILSI gemachte Vorschlag deutlich ab.

Die von den genannten Referenzen und den sie zitierenden Arbeiten gemachten Angaben zur Metastasierung sind in Tab. 34 zusammengefaßt.

Sechs der 11 Referenzen machen Angaben zur Metastasierung der von ihnen beschriebenen Tumoren.

Die genannten Metastasierungshäufigkeiten liegen zwischen 0 und 3,6% (bezogen auf die Gesamtzahl der Tiere mit epithelialen Lungentumoren) bzw. 0 und 100% (bezogen auf die Zahl der Tiere mit als maligne klassifizierten Tumoren).

Von den klassifizierten Beiträgen gibt nur einer [Nr. 81, zitiert wird Ref. (2), Mori] an, keine Metastasen gefunden zu haben, alle übrigen machen hierzu keine Angaben.

Gerade Mori aber macht die Diagnose von Adenokarzinomen vom Vorliegen von Metastasen abhängig, so daß bei strenger Anwendung seiner Kriterien die Diagnose "Adenokarzinom" im Falle, daß keine Metastasen gefunden wurden, gar nicht möglich ist.

Zusammenfassung der wichtigsten Merkmale der zitierten Referenzen:

Von den 11 zitierten Quellen geben zwei keine Beschreibung der Tumoren, so daß nur 9 Arbeiten bleiben, die tatsächlich als Referenzen gelten können.

Diese Arbeiten lassen sich nach der Art, wie die Tumoren weiter differenziert werden, in drei Gruppen einteilen:

1. Referenz (1), Stewart, beurteilt alle "typischen" Lungentumoren der Maus als maligne und nimmt keine weitere Unterteilung vor.

2. Die Referenzen (2), (5), (6), (7), (8), (9) und (10), d.h. alle mit Ausnahme von der oben genannten Referenz (1) und von Referenz (4), Amaral-Mendez, versuchen, die Tumoren, für die sie Überwiegend alveolären, aber eventuell auch bronchiolären Ursprung annehmen, nach ihrer Dignität weiter zu differenzieren. Dabei werden meist morphologische Kriterien zugrundegelegt, nur Mori, Referenz (2), nennt als einzig ausschlaggebendes Kriterium die Metastasierung.

Innerhalb dieser Gruppe gibt es aber einige Unterschiede:

So nennen Kimura [Ref. (5), bei den nicht-transplantierten Tumortypen] und Anderson et al. [Ref. (10)] keine malignen Tumoren, doch sie unterscheiden Formen, die sie dem morphologischen Erscheinungsbild nach zwischen Benignität und Malignität einordnen.

Die Referenzen (2), Mori, (8), Toth und Shimizu, sowie (9), Shimkin und Stoner, zeigen große Übereinstimmung bei der Beschreibung und völlige Identität der Tumorbezeichnungen.

Die Referenzen (6), Cardesa et al., und (7), Kanisawa, benutzen für die maligne Form den Ausdruck "Karzinom", wobei dieser Begriff von Kanisawa als übergeordnete Bezeichnung für weiter zu differenzierende Tumortypen (Adenokarzinom, papilläres Adenokarzinom, Adenoakanthom) benutzt wird.

3. Amaral-Mendez, Referenz (4), geht von einer grundsätzlichen Unterscheidung der Lungentumoren nach den Ursprungszellen aus und unterteilt diese Typen dann wiederum jeweils in benigne und maligne. Sein Ansatz entspricht damit der von Kauffman und Sato (1985) in der ILSI-Publikation getroffenen Unterscheidung zwischen Typ II-Alveolarzell- und Clara-Zell-Adenomen.

Als Kriterien dafür, einen Tumor als (Adeno-)Karzinom einzuordnen, nennen Mori, Referenz (2) und Kimura, Referenz (5) die Metastasierung, für Toth et al. [Ref. (3)] sind dagegen Invasivität und eine erhöhte Mitoserate entscheidend. Stewart, Referenz (1), begründet seine Entscheidung, alle Tumoren als Karzinome zu bezeichnen, damit, daß sie keine Kapsel haben, lokal invasiv wachsen, transplantierbar sind und metastasieren können.

Tab. 35 Tumorbezeichnungen für epitheliale Lungentumoren der Maus - Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation*

Bezeichnung:													
alveolär-bronchio- läres Adenom/ pulmonales (Lungen-)Adenom	7	72	40	6 ¹	44	149	202 ²						
Adenomatose													
Adenokarzinom			40		44		202	21					
alveolär-bronchio- läres Karzinom/ pulmonales Karzinom	7					149							
Bronchialpapillom													
Bronchialkarzinom						149	202						
Plattenepithel- karzinom												149	202

*: Die Zahlen in der Tabelle geben die in Anhang 5 verwendeten Nummern der 203 ausgewerteten Veröffentlichungen an
 1: Einteilung in verschiedene Atypie-Grade
 2: Mit Angabe der Ursprungszellen (50% Typ 2-Alveolar- und 50% Clara-Zellen)

Tab. 36 Zuordnung der Beiträge mit Tumorbeschreibung zu den Referenzen zu "Maus, Lunge" und Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung

Beiträge (Nr. laut Anhang 5, Reihenfolge wie in Tab. 35) zugeordnete Klassifikationsreferenz Kriterien der Zuordnung Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tieren mit als maligne bewerteten/ bezeichneten Tumoren)

7	Ref. (2), Mori 1961 u. (8), Toth & Shimizu 1974 u. (9), Shimkin & Stoner 1975	Beschreibung, Einteilung	keine gefunden
72	Ref. (9) Shimkin & Stoner 1975	Beschreibung	k.A.
40	Ref. (2), (8) u. (9)	Einteilung und verwendete Bezeichnungen	k.A.
6	ist Ref. (10), Anderson et al. 1978 nicht möglich		keine gefunden ¹
149	Ref. (2), (8) u. (9)	Einteilung und verwendete Bezeichnungen	k.A.
44	nicht möglich		k.A.
202	Ref. (1) Stewart 1959	Einteilung: Es hat den Anschein, als würden alle Lungentumoren als Adenokarzinome bezeichnet	k.A.

¹: keine Fernmetastasen, aber intrapulmonale Metastasen gefunden

k.A.: keine Angaben

3.3.2. Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation

In 8 Arbeiten wird eine Beschreibung der gefundenen Tumoren gegeben. Einer der in dieser Gruppe enthaltenen Beiträge (Nr. 6) wird auch selbst als Referenz zitiert und findet sich daher auch im vorangegangenen Abschnitt [Ref. (10), Anderson et al.].

Diese 8 Beiträge sind in Tab. 35, geordnet nach dem Erscheinungsjahr und den verwendeten Tumorbezeichnungen, aufgeführt. Bis auf eine Ausnahme (Nr. 21) wird in allen Beiträgen "Adenom" als Tumorbezeichnung genannt.

Den Versuch, die Beiträge mit Beschreibung den verschiedenen zitierten Referenzen zuzuordnen, gibt Tab. 36 wieder.

Aufgrund der großen Ähnlichkeit der Referenzen (2), Mori, (8), Toth und Shimizu, und (9), Shimkin und Stoner, konnte bei der Zuordnung nicht immer zwischen diesen drei Quellen unterschieden werden.

Arbeiten (Nr. 202, 149), die Tumoren erwähnen, die in keiner der zitierten Referenzen vorkommen, wurden nicht zugeordnet. Von den übrigen fünf Arbeiten (Nr. 6 wurde ausgenommen, weil es selbst als Referenz zitiert wird) können vier den Referenzen (2), (8) und (9) zugeordnet werden, während eine Arbeit zu Referenz (1), Stewart zugeordnet wurde.

Nur zwei der Beiträge mit Tumorbeschreibung machen Angaben zur Metastasierung (Tab. 36), und beide geben an, keine Metastasen gefunden zu haben.

3.3.3. Beiträge ohne Tumorbeschreibung

In 50 der 81 zum Thema "Maus, Lunge" untersuchten Arbeiten wird weder eine Referenz zur Tumorklassifikation genannt, noch werden die gefundenen Tumoren beschrieben.

Eine Übersicht über die in diesen Beiträgen verwendeten Tumorbezeichnungen gibt Tab. 37.

Tab. 37 Tumorbezeichnungen für epitheliale Lungentumoren der Maus - Beiträge ohne Beschreibung*

Bezeichnung:										
bronchiolo-alveoläres Adenom/alveologenes Adenom/pulmonales (Lungen-)Adenom	31,									31
	136									57
		118 ²								
		69 ¹ ,	124,	137,	32,	4,70,	16,27,	11	85	37
		129 ¹	138,	140,	128 ¹	71,	47,86,			20,39, 17,
			166,	164	174,	198,	173,			42,121 187
			193		188	199	184 ¹			
										153
										1
pulmonaler (Lungen-)Tumor	127, 129 163	186								157
Adenokarzinom	136	69 ¹	118 ^{1,2}	32,80,	33,71,	16,47,	49			42, 187 157 ^u
			124	188	198	184				119
bronchiolo-alveoläres Karzinom/pulmonales (Lungen-)Karzinom										31
										20,34 192
intrabronchiales Papillom										33
Plattenepithelkarzinom										32
										49
Jahrgang:	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81
										82
										83
										84
										85
										86

*: Die Zahlen in der Tabelle geben die in Anhang 5 verwendeten Nummern der 203 ausgewerteten Veröffentlichungen an

1: Es werden Angaben zur Struktur (papillär, solid, atypisch) gemacht

2: Von Typ B Zellen

u: Wird als Untergruppe einer umfassenderen Tumorbezeichnung genannt

Die weitaus häufigste Bezeichnung ist wiederum "Adenom": 43 Arbeiten verwenden diesen Begriff, 24 Beiträge wählten ihn als einzige Tumorbezeichnung.

Unter Berücksichtigung der zeitlichen Verteilung der benutzten Tumorbezeichnungen zeigt sich, daß

1. die Bezeichnung "pulmonaler bzw. Lungentumor", von einer Ausnahme abgesehen, nur zu Beginn;
2. die Bezeichnung "pulmonales bzw. Lungenkarzinom" dagegen nur gegen Ende des Untersuchungszeitraums benutzt wird;
3. die Begriffe "Adenokarzinom" und "pulmonales bzw. Lungenadenom" eine annähernd gleichmäßige Verteilung über die beobachteten 15 Jahre hinweg zeigen (Die etwas häufigere Nennung im 2. Drittel läßt sich größtenteils damit erklären, daß mehr Arbeiten aus diesen Jahren in die Untersuchung eingegangen sind).

Um die Beiträge ohne Tumorbeschreibung den zitierten Referenzen zuzuordnen, wurden sie - nach den benutzten Tumorbezeichnungen - in verschiedene Gruppen eingeordnet. Solche, die nur (Adeno-)Karzinom als Bezeichnung benutzen, wurden Referenz (1), Stewart zugeordnet, da dieser alle Tumoren als Karzinome bezeichnet.

Die Arbeiten, die Adenome und Adenokarzinome unterscheiden, wurden den Referenzen (2), Mori, (8), Toth und Shimizu und (9), Shimkin und Stoner, zugeordnet.

Zu Kanisawa, Referenz (7), wurden diejenigen Arbeiten gezählt, die Adenom und pulmonales Karzinom als Tumorbezeichnung angeben.

Die größte Gruppe bilden die Beiträge, die ausschließlich Adenom als Bezeichnung angeben und deren Zuordnung damit nicht möglich ist [vgl. hierzu S.79, Kauffman und Sato (1985; = ILSI-Publikation), die nur Adenome beschreiben und auf maligne Formen lediglich hinweisen].

Schließlich bleiben noch sechs Arbeiten, die Tumorbezeichnungen benutzen, die in keiner der zitierten Referenzen vorkommen.

Tab. 38.1 Zuordnung der Beiträge ohne Tumorbeschreibung zu den Referenzen zu "Maus, Lunge" und Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung

Beiträge (Nr. laut Anhang 5, Reihenfolge) Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tieren mit als maligne bewerteten/bezeichneten Tumoren) wie in Tab. 37

1. Zu Ref. (1) zugeordnet (nur Karzinom als Bezeichnung):

119	k.A.
34	k.A.
192	k.A.

2. Zu Ref. (2), (8) u. (9) zugeordnet (Adenom und Adenokarzinom als Bezeichnung):

136	k.A.
69	k.A.
118	k.A.
124	k.A.
80	keine gefunden
32 ¹	k.A.
188	k.A.
71	k.A.
198	k.A.
16	k.A.
47	k.A.
184	k.A.
49 ¹	k.A.
42	k.A.
187	Metastasen gefunden, Häufigkeit nicht ermittelbar

3. Zu Ref. (7) zugeordnet (Adenom u. pulmonales Karzinom als Bezeichnung):

20	k.A.
31	k.A.

4. Entscheidung nicht möglich, nur "Adenom" als Bezeichnung:

3	k.A.
138	k.A.
166	k.A.
193	k.A.
137	k.A.

¹: auch Plattenepithelkarzinome gefunden
k.A.: keine Angaben

Tab. 38.2 Zuordnung der Beiträge ohne Tumorbeschreibung zu den Referenzen zu "Maus, Lunge" und Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung (Fortsetzung)

Beiträge(Nr. laut An- Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tie-
hang 5, Reihenfolge ren mit als maligne bewerteten/bezeichneten Tumoren)
wie in Tab. 37

4. Entscheidung nicht möglich, nur Adenom als Bezeichnung (Fortsetzung):

140	k.A.
164	k.A.
128	k.A.
174	k.A.
4	k.A.
70	k.A.
199	k.A.
27	k.A.
86	k.A.
173	k.A.
11	k.A.
85	k.A.
37	k.A.
39	k.A.
121	k.A.
17	k.A.
57	k.A.
153	k.A.
1	k.A.

5. Übrige:

127	k.A.
163	k.A.
129	k.A.
186	k.A.
33	k.A.
157	k.A.

¹: auch Plattenepithelkarzinome gefunden
k.A.: keine Angaben

Die Angaben, die diese 50 Arbeiten zur Metastasierung der Tumoren machen, sind ebenfalls in Tab. 38 wiedergegeben.

Nur zwei Arbeiten machen Angaben, in einer (Nr. 80) wurden keine Metastasen gefunden, in der anderen (Nr. 187) wird über das Finden von Metastasen berichtet, ohne jedoch deren Häufigkeit anzugeben.

3.3.4. Angaben zur pathologisch-histologischen Untersuchung:

In Tab. 39 sind die Angaben der 81 Arbeiten, die über epitheliale Lungentumoren bei Mäusen berichten, zur Metastasierung dieser Tumoren zusammengefaßt.

94% aller Beiträge machen keine Angaben, nur ein Beitrag gibt an, Metastasen gefunden zu haben.

In Tab. 40 sind die Angaben zur histologischen Untersuchung der Lunge aufgeführt.

Bei keiner der 5 Arbeiten, in denen die Tumoren nur gezählt wurden, wird über das Auftreten von Karzinomen berichtet; vier dieser Arbeiten bezeichnen dagegen alle gefundenen Tumoren als "Adenome" (Nr. 137, 85, 17, 1), nur eine Arbeit (Nr. 127) spricht von "pulmonalen Tumoren". Von den Arbeiten, in denen einzelne Lungentumoren histologisch untersucht wurden, wird bei 22% über das Vorkommen von Karzinomen berichtet, bei der Untersuchung aller Tumoren liegt dieser Anteil bei 50%. Und in 73% der Arbeiten, in denen alle Lungen (oder Stichproben auch makroskopisch unveränderter Lungen) histologisch untersucht wurden, wird das Vorliegen von Karzinomen angegeben.

Tab. 39 Zusammenfassung der Angaben der zum Thema "Maus, Lunge" untersuchten Beiträge zur Metastasierung

	Beiträge mit Angabe einer Referenz		Beiträge ohne Angabe einer Referenz		alle Beiträge		Beiträge, in denen "Karcinom" als Tumorbezeichnung benutzt wird n = 40
	n = 23	n = 8	n = 50	n = 58	n = 81		
keine Angaben	22 (96%)	6 (75%)	48 (96%)	54 (93%)	76 (94%)	35 (87%)	
eine gefunden	1 (4%)	2 (25%) ¹	1 (2%)	3 (5%)	4 (5%)	4 (10%)	
Metastasen gefunden	-	-	1 (2%) ²	1 (2%)	1 (1%)	1 (3%)	

¹ : Bei einer Arbeit wurden keine Fernmetastasen, aber intrapulmonale Metastasen gefunden
² : Häufigkeit nicht ermittelbar

Tab. 40 Angaben zur histologischen Untersuchung der Lunge

	alle Beiträge	Beiträge, in denen "Karzinom" als Tumorbezeichnung benutzt wird
keine Histologie, nur Zählung der Tumoren	5	-
einzelne Tumoren, Stichproben histologisch untersucht	23	5 (von 23 = 22%)
alle Tumoren histologisch	10	5 (von 10 = 50%)
alle Lungen bzw. Stichproben ohne Rücksicht auf das Vor- handensein von Tumoren	23	17 (von 23 = 73%)
Allgemeine Angaben: Routine- histologie, Gewebe untersucht usw.	20	13 (von 20 = 65%)

3.4. Ratte, Lunge

Unter den 250 ausgewerteten Beiträgen befinden sich 30, in denen epitheliale Lungentumoren bei der Ratte gefunden wurden.

Neun dieser 30 Beiträge (30%) geben eine Quelle für die Tumorklassifikation an und in sechs Arbeiten (20%) werden die gefundenen Tumoren beschrieben, während die übrigen 15 Arbeiten (50%) weder eine Referenz nennen, noch eine Beschreibung der Tumoren geben.

3.4.1. Klassifizierte Beiträge und zitierte Referenzen

Von den neun klassifizierten Beiträgen werden sieben verschiedene Referenzen zitiert (Tab. 41).

Eine der Referenzen [Bürkle 1974, Ref. (2)] stand zur Auswertung nicht zur Verfügung: Es handelt sich dabei um eine Habilitationsschrift, die nicht über das Fernleihsystem bezogen werden konnte.

In Tab. 42 sind einige wichtige Angaben zu diesen Referenzen aufgeführt.

So ist nur Referenz (7), Boorman, als Klassifikationsvorschlag konzipiert worden (es handelt sich um die von ILSI publizierte Klassifikation) und in zwei der ausgewerteten Referenzen wird keine Beschreibung der Tumoren gegeben [Ref. (5) und (6)].

Eine dieser beiden Referenzen [(5), Konishi et al. 1978] bezieht sich zur Klassifizierung wiederum auf eine andere Quelle der gleichen Autorengruppe [Ref. (4), Konishi et al. 1976].

Alle Referenzen werden nur von einer Autorengruppe zitiert und an allen zitierenden Arbeiten hat der Autor bzw. haben die Autoren der genannten Quelle selbst mitgewirkt.

Tab. 41 Von den ausgewählten Veröffentlichungen angegebene Referenzen zur Klassifikation epithelialer Lungentumoren der Ratte
(In der Reihenfolge ihres Erscheinens)

- (1) LIJINSKY, W., TOMATIS, L. u. WENJON, C. (1969):
Lung tumors in rats treated with N-nitrosoheptamethyleneimine and N-nitrosooctamethyleneimine.
Proc. Soc. Exp. Biol. (New York) 130, 945-949
- (2) BÜCKLE, G. (1974):
Möglichkeiten röntgendiagnostischer Untersuchungen und therapeutische Perspektiven bei chemisch induzierten Tumoren.
Habilitationsschrift, Fachbereich Klinische Medizin, Universität Tübingen
- (3) TAYLOR, H.W. u. NETTESHEIM, P. (1975):
Influence of administration route and dosage schedule on tumor response to nitrosoheptamethyleneimine in rats.
Int. J. Cancer 15, 301-307
- (4) KONISHI, Y., DENDA, A., KONDO, H. u. TAKAHASHI, S. (1976):
Lung carcinomas induced by oral administration of N-bis-(2-hydroxypropyl)nitrosamine in rats.
Gann 67, 773-780
- (5) KONISHI, Y., KONDO, H., IKEDA, T., DENDA, A., KAWABATA, A. u. SHUJI, Y. (1978):
Effect of dose on the carcinogenic activity of orally administered N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine in rats.
Gann 69, 573-577
- (6) HECHT, S.S., CHEN, C.B., OMORI, T. u. HOFFMANN, D. (1980):
Comparative carcinogenicity in F344 rats of the tobacco-specific nitrosamines, N'-nitrosomornicotine and 4-(methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone.
Cancer Res. 40, 298-302
- (7) BOORMAN, G.A. (1985):
Bronchiolar/alveolar hyperplasia, adenoma, and carcinoma, lung, rat, and squamous cell carcinoma, lung, rat
in: T.C. JONES, U. MOHR, R.D. HUNT (Hrsg.): Monographs on pathology of laboratory animals. Respiratory system. Springer-Verlag, Berlin u. Heidelberg, S. 99-127

Tab. 42 Angaben zu den zitierten Klassifikationsreferenzen zu "Ratte, Lunge"

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	Als Klassifikationsvorschlag vorgestellt	Beschreibung der gefundenen Tumoren	Andere Klassifikation als Basis übernommen	Zahl der Zitate	Zahl der Autorengruppen	Autor(en) zitiert/zitieren selbst	Mit anderer Referenz zusammen zitiert
1) LiJinsky et al. 1969	nein	ja, sehr kurz	nein	1	1	ja	nein
2) Birkle 1974*	-	-	-	1	1	ja	nein
3) Taylor & Nettesheim 1975	nein	ja, nur Plattenepitheltumoren, kurz	nein	2	1	ja	nein
4) Konishi et al. 1976	nein	ja, kurz	nein	3	1	ja	einmal mit (5)
5) Konishi et al. 1978	nein	nein	ja, (4)	1	1	ja	mit (4)
6) Hecht et al. 1980	nein	nein	nein	1	1	ja	nein
7) Boorman 1985	ja	ja	nein	1	1	ja	nein

* : Stand zur Auswertung nicht zur Verfügung

Nur die Referenzen (4) und (5) werden zusammen zitiert; da Referenz (5), Konishi et al. 1978, keine Beschreibungen gibt und keine Ergänzungen zu der von ihr selbst wiederum zitierten Referenz (4) macht, ist die zusätzliche Nennung von Referenz (5) überflüssig.

Tab. 43 zeigt, wann und von welchen Beiträgen die einzelnen Referenzen zitiert wurden.

Die Referenzen (2), Bürkle 1974, und (5), Konishi et al. 1978, wurden jeweils bereits im Jahr ihres Erscheinens zitiert.

Die Beschreibungen, Bezeichnungen und Bewertungen der Tumoren wurden in zwei getrennten Tabellen erfaßt, da die Abgrenzung der Plattenepithelkarzinome keine Schwierigkeiten bereitet. In Tab. 44 a sind die Bezeichnungen und Beschreibungen, die die Referenzen zu den Adenomen und (Adeno-)karzinomen angeben, zusammengestellt.

Während fünf Referenzen eine Unterscheidung von Adenomen und Adenokarzinomen [bzw. von bronchiolär/alveolären Adenomen und Karzinomen bei Ref. (7), Boorman] vornehmen, werden diese Tumoren nur in den Referenzen (4), Konishi et al. 1976, und (7), Boorman, auch tatsächlich beschrieben. Die Beschreibungen sind in Referenz (4) allerdings sehr knapp, können aber als Ausschnitt der viel umfassenderen Referenz (7) interpretiert werden.

Die in den Referenzen (4) und auch (6), Hecht et al. erwähnten kombinierten Adeno- und Plattenepithelkarzinome bzw. adenosquamösen Karzinome finden ihre Entsprechung in den von Boorman [Ref. (7)] beschriebenen Arealen squamöser Zellen in bronchiolär/alveolären Karzinomen, die dieser jedoch nicht als eigenständige Tumorform auffaßt.

Daneben werden - bis auf Referenz (6), Hecht et al. - in allen Referenzen auch Plattenepithelkarzinome gefunden (Tab. 44 b). Referenz (5), Konishi et al. 1978, gibt auch hier keine Beschreibung. In Referenz (1), Lijinsky et al., ist dies sogar der einzige gefundene, in Referenz (3), Taylor und Nettesheim, der einzige beschriebene Tumor.

Tab. 44 a Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen epithelialen Lungentumoren der Ratte: Adenome/(Adeno-)Karzinome

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens) als gutartig bewerteter Lungentumor

als bösartig bewerteter Lungentumor

(3) Taylor & Nettesheim 1974	alveologenes Adenom keine Beschreibung	alveologenes Adenokarzinom keine Beschreibung
(4) Konishi et al. 1976	Adenom solide Häufen und Stränge zytoplasmareicher, epithelialer Zellen, einheitliche Kerngröße und -form	Adenokarzinom glanduläre oder papilläre Struktur, Zellen kubisch oder zylindrisch, häufig Mitosen kombiniertes Adeno- und Plattenepithelkarzinom Mischung squamöser und zylindrischer Zellen
(5) Konishi et al. 1978	Einteilung und Bezeichnung der Tumoren wie in Ref. (4), keine Beschreibung	
(6) Hecht et al. 1980	Adenom keine Beschreibung	Adenokarzinom, adenosquamoses Karzinom keine Beschreibung
(7) Boorman 1985	bronchiolär/alveoläres Adenom deutliche Grenzen, Kompression des angrenzenden Gewebes, Verdrängen der zugrundeliegenden Alveolararchitektur; solides, glanduläres oder papilläres Muster	bronchiolär/alveoläres Karzinom unklare Grenzen; Invasivität; solides, glanduläres oder papilläres Muster; schlecht definierte Zellgrenzen; in schlechter differenzierter Tumoren: Zellen pleomorph oder spindelförmig; Areale mit squamösen Zellen sind möglich

Tab. 44 b Charakteristische Merkmale der in den einzelnen Referenzen beschriebenen epithelialen Lungentumoren der Ratte: Plattenepithelkarzinome

Referenzen (in der Reihenfolge ihres Erscheinens)	Tumorbezeichnung und Beschreibung
(1) Lijinsky et al. 1969	<u>Plattenepithelkarzinom</u> Epithelzellgruppen, die das Parenchym von der Zystenwand aus infiltrieren oder solide Knoten, häufig metaplastische Veränderungen
(3) Taylor & Nettesheim 1974	<u>Plattenepitheltumor</u> gut differenzierte Epithelzellen, intrazelluläre Brücken und Keratohyalin granula; kein invasives Wachstum beobachtet
(4) Konishi et al. 1976	<u>Plattenepithelkarzinom</u> Invasion des umgebenden Lungengewebes, Keratinisierung
(5) Konishi et al. 1978	Bezeichnung wie in (4), keine Beschreibung
(7) Boorman 1985	<u>Plattenepithelkarzinom</u> invasives Wachstum, Keratinproduktion, gut differenzierte und atypisch polymorphe Zellen, Narbengewebe, mehr zentral in Lunge als bronchiolär/alveoläre Tumoren, ausschließlich squamöse Zellen

Die Beschreibungen und Bezeichnungen sind Übereinstimmend, nur Taylor und Nettesheim [Ref. (3)] fanden kein invasives Wachstum - obwohl sie ausdrücklich darauf hinweisen, daß dies, ebenso wie Metastasen, vorkommt - und nennen die Tumoren Plattenepitheltumoren.

Die Angaben zur Histogenese der verschiedenen Tumoren sind nicht eindeutig. So machen Konishi et al. 1976 [Ref. (4)] zwar keine Angaben zu Tumoren bei der Ratte, erwähnen jedoch elektronenmikroskopische Untersuchungen bei der Maus, die zeigen, daß Adenome und Adenokarzinome von Typ II Alveolarzellen ausgehen. Dieser Meinung ist auch Boorman [Ref. (7)] und führt dazu elektronenmikroskopische Untersuchungen bei der Ratte an. Taylor und Nettesheim [Ref. (3)] nennen zwar nicht die exakten Ursprungszellen, geben aber aufgrund ihrer eigenen lichtmikroskopischen Untersuchungen die alveologene Herkunft an.

Die Plattenepithelkarzinome (bzw. -tumoren) dagegen stammen laut Boorman [Ref. (7)] vom Bronchialepithel ab, während sie Taylor und Nettesheim zufolge von den terminalen Bronchiolen und Alveolen ausgehen, wie sie in ihren eigenen Untersuchungen beobachtet haben.

Die auf Veranlassung von ILSI publizierte Klassifikation wird selbst als Referenz zitiert [Boorman, Ref. (7)] und die Merkmale des von der IARC initiierten Klassifikationsvorschlages (Pour et al. 1976) sind in Tab. 45 zusammengefaßt.

In dieser Tabelle wurden nur die Tumoren berücksichtigt, die den von den zitierten Referenzen genannten entsprechen.

Generell teilen Pour et al. (1976) die Tumoren - und zwar sowohl des oberen wie auch des unteren Respirationstraktes - ein in Papillome, Polypen, Adenome, Plattenepithel-(Epidermoid-)karzinome, Adenokarzinome, anaplastische Karzinome (wobei die meisten Tumoren noch einige identifizierbare Zellen, seien sie zylindrisch oder epidermoid, enthalten) und Karzinosarkome (aus epithelialen und mesenchymalen Komponenten, sollte nur für Tumoren aus anaplastischen,

Klassifikation

epithelialer Lungentumor mit unklarer Bewertung

als bösartig bewerteter epithelialer Lungentumor

IARC:	Adenom	Adenokarzinom
Pour et al. 1976	umschriebenes, zentripetales Wachstumsmuster; aus respiratorischem, alveolärem oder Bronchialepithel; bei alveolärem Ursprung: Papilläre und verflochtene Stränge aus kubischen Zellen (Typ II Pneumozyten), hohes Potential für progressiven Differenzierungsverlust und Invasivität, daher häufig für Adenokarzinome angesehen	aziniäre oder glanduläre Struktur, komplexe Formation kubischer oder zylindrischer Zellen alveolären oder bronchiolären Ursprungs; drüsiges Muster aus großen, zylindrischen Zellen: Hinweis auf bronchiolären Ursprung; auch intrabronchiale, papilläre Neoplasie
		<u>Epidermoidkarzinom</u> pflasterartige, Keratin-produzierende Zellen; anfangs: unregelmäßige, knotige Proliferation von Basalzellen, die atypische Form und Kernstruktur annehmen und das ganze Epithel ersetzen; später: Bildung unregelmäßiger, netzartiger Wirbel, die sich ins angrenzende Gewebe ausdehnen; eventuell auch aus sekundärer Metaplasie in adenomatösem Tumor entstehend
		anaplastisches Karzinom weitere Differenzierung nach vorherrschendem Zelltyp

spindelförmigen oder vielkernigen Stromazellen, die verbunden sind mit Kollagen- und Retikulineinlagerungen und in denen Inseln von neoplastischem Epithel liegen, gebraucht werden). Sie weisen darauf hin, daß die strukturellen Kennzeichen bei allen Lokalisationen die gleichen seien. Der vorherrschende Zelltyp soll dabei jeweils mit genannt werden. Die vorgeschlagene Klassifikation soll Pour et al. (1976) zufolge Neoplasien mit limitiertem Wachstumspotential von solchen trennen, die durch Invasivität und Metastasierung offenbar tödlich sind. Die Beurteilung der Adenome ist aber durchaus nicht eindeutig, da ausdrücklich darauf hingewiesen wird, daß, obwohl die Struktur selten aggressives Verhalten vermuten läßt, diese Tumoren eine große Neigung zu Invasivität und Differenzierungsverlust haben können. Die Unterscheidung zwischen Adenomen und Adenokarzinomen ist also nicht sehr deutlich.

Die Epidermoid (Plattenepithel-)karzinome werden auch von Pour et al. (1976) durch ihre Keratinproduktion charakterisiert, Invasivität kommt aber nicht immer vor [vgl. hierzu die Plattenepitheltumoren von Taylor & Nettesheim, Ref. (3)]. Alle genannten Tumoren können nach Pour et al. (1976) auf allen Ebenen des Respirationstraktes entstehen, also alveolären, bronchiolären oder bronchialen Ursprungs sein. Lediglich bei den Epidermoidkarzinomen wird angegeben, daß sie häufig metastasieren.

In Tab. 46 a und b sind die Angaben der Referenzen und der zitierenden Arbeiten zur Metastasierung der Lungentumoren, wiederum getrennt nach den Angaben für Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome, zusammengefaßt. Bei den Adenokarzinomen (Tab. 46 a) machen von den Referenzen nur Konishi et al. 1979 [Ref. (4)] und Boorman [Ref. (7)] Angaben zur Metastasierung, wobei allerdings nur Boorman eine Zahlenangabe zur Metastasierungshäufigkeit macht. Von zwei der Klassifizierten Arbeiten wurden Metastasen von Adenokarzinomen gefunden, wiederum nennt nur eine Arbeit (Nr. 35) konkrete Zahlen.

Tab. 46 a Angaben der Klassifikationsreferenzen und der sie zitierenden Arbeiten zur Metastasierungsfrequenz epithelialer Lungentumoren der Ratte; Angaben zu Adenokarzinomen/alveolär-bronchiolären Karzinomen

Referenzen und klassifizier- te Beiträge (in chronologi- scher Reihenfolge, Nr. laut Anhang 5)	Tumorbezeichnung	Metastasierungsfrequenz in % (von n tumortragenden Tieren)
(2) Bürkle 1974* 152	- Adenokarzinom	- Metastasen gefunden, keine Zahlenangaben
(3) Taylor & Nettesheim 1975 111,110	alveologenes Adenokarzinom "	k.A. k.A.
(4) Konishi et al. 1976 77 79 78	Adenokarzinom kombiniertes Adeno- und Plattenepithelkarzinom Adenokarzinom Adenokarzinom, kombiniertes Karzinom Adenokarzinom	Metastasen gefunden, keine Zahlenangaben k.A. k.A. k.A. k.A.
(5) Konishi et al. 1978 77 siehe unter (4)	siehe unter (4)	k.A.
(6) Hecht et al. 1980 58	Adenokarzinom, adeno-squamöses Karzinom Adenokarzinom	k.A. k.A.
(7) Boorman 1985 35	bronchiolär/alveoläres Karzinom alveolär-bronchioläres Karzinom	geringe Metastasierungseigung, 5 (21) ¹ 16 (25)

*: Die Referenz war zur Auswertung nicht verfügbar

¹: Angaben aus der Literatur

k.A.: keine Angaben

Tab. 46 b Angaben der Klassifikationsreferenzen und der sie zitierenden Arbeiten zur Metastasierungsfrequenz epithelialer Lungentumoren der Ratte: Angaben zu Plattenepithelkarzinomen

Referenzen und klassifizierende Beiträge (in chronologischer Reihenfolge, Nr. laut Anhang 5)	Tumorbezeichnung	Metastasierungsfrequenz in % (von n tumortragenden Tieren)
(1) Lijinsky et al. 1969 46	Plattenepithelkarzinom "	k.A. k.A.
(2) Bürkle 1974* 152	- Plattenepithelkarzinom	- k.A./keine gefunden
(3) Taylor & Nettesheim 1975 111,110	Plattenepitheltumor Plattenepithelkarzinom	können metastasieren k.A.
(4) Konishi et al. 1976 77 79 78	Plattenepithelkarzinom - Plattenepithelkarzinom -	k.A. k.A.
(5) Konishi et al. 1978 77 siehe unter (4)	siehe unter (4)	k.A.
(7) Boorman 1985 35	Plattenepithelkarzinom Plattenepithelkarzinom	33(3) ¹ k.A./keine gefunden

*: Die Referenz war zur Auswertung nicht verfügbar

¹: Die Angabe bezieht sich auf drei spontane Plattenepithelkarzinome, die in der Literatur beschrieben sind

k.A.: keine Angaben

Auch bei den Plattenepithelkarzinomen (Tab. 46 b) machen nur zwei Referenzen Angaben zur Metastasierung ,wiederum nennt Boorman [Ref. (7)] als einziger die Häufigkeit der Metastasierung. Von keiner der zitierten Arbeiten wird angegeben, Metastasen von Plattenepithelkarzinomen gefunden zu haben [wobei den beiden Arbeiten, die Metastasen von Adenokarzinomen gefunden haben (Nr. 152 und 35) unterstellt wird, daß sie keine Metastasen von Plattenepithelkarzinomen gefunden haben, auch wenn sie sich hierzu nicht konkret äußern]. Zusammenfassung der wichtigsten Merkmale der zitierten Referenzen:

Nur in zwei der sechs untersuchten Referenzen zur Klassifizierung epithelialer Lungentumoren der Ratte werden verschiedene Tumortypen beschrieben, obwohl die meisten der genannten Quellen eine Unterscheidung in Adenome, Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome vornehmen.

Nur von einer der genannten Referenzen [Ref. (7), Boorman] werden Kriterien für die Abgrenzung der Adenome von hyperplastischen Veränderungen genannt. Ausschlaggebend sind für Boorman die scharfe Demarkation vom umgebenden Parenchym, der Verlust der zugrundeliegenden Alveolarseptenstruktur sowie eine eventuell größere zelluläre Atypie in den Adenomen.

Als Kriterien für die Beurteilung eines alveolär-bronchiolären Tumors als Karzinom nennt Boorman Invasivität und Fernmetastasen.

Außer in der genannten Referenz (7) werden nur noch von Konishi et al. 1976 [Ref. (5), es erfolgt keine Beschreibung der Tumoren!] Merkmale angegeben, die sie für die charakteristischen einer malignen Neoplasie halten. So mußten neben Kernatypie und Mitosefiguren zusätzlich noch Invasion von Kapsel oder Submucosa und/oder das Eindringen in Gefäßlumina vorgefunden werden, um einen Tumor - im Allgemeinen, nicht nur einen Lungentumor - als maligne einzustufen.

Tab. 48 Zuordnung der Beiträge mit Tumorbeschreibung zu den Referenzen zu "Ratte, Lunge" und Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung

Beiträge(Nr. laut Anhang 5, Reihenfolge wie in Tab. 48)	zugeordnete Klassifikationsreferenz	Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tieren mit als maligne bezeichneten/bewerteten Tumoren)
---	-------------------------------------	---

a) Nur Adenome und (Adeno-)Karzinome gefunden:

131	(7) Boorman 1985	k.A.
96	(7) Boorman 1985	Metastasen gefunden, ohne Zahlenangabe

b) Auch Plattenepithelkarzinome gefunden:

84	(7) Boorman 1985	keine gefunden
76	ist Ref. (4) Konishi et al. 1976	
102	(7) Boorman 1985	k.A.
159	(4) Konishi et al. 1976	k.A.

k.A.: keine Angaben

3.4.2. Beiträge mit Beschreibung/eigener Klassifikation

Sechs der Beiträge, in denen epitheliale Lungentumoren der Ratte gefunden wurden, beschreiben diese Tumoren auch.

Eine der Arbeiten dieser Gruppe (Nr. 76) wird selbst als Referenz genannt [Ref. (4), Konishi et al. 1976].

In Tab. 47 sind diese Arbeiten, geordnet nach den vorkommenden Tumorbezeichnungen und dem Erscheinungsjahr, aufgeführt.

Nur in einer Arbeit (Nr. 96) wird nicht die Bezeichnung "Adenom" benutzt.

Bis auf eine Ausnahme stammen alle aus den letzten 5 Jahren des Untersuchungszeitraums.

Die Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung der gefundenen Tumoren, sowie die Zuordnung zu den zitierten Referenzen sind in Tab. 48 zusammengefaßt.

Da nur in den Referenzen (4), Konishi et al. 1976, und (7), Boorman, neben Plattenepithelkarzinomen auch Adenome und (Adeno-)Karzinome beschrieben werden, können nur sie zur Zuordnung benutzt werden. Beide sind sich bezüglich Einteilung und Beschreibung sehr ähnlich, nur ist Referenz (7) generell viel ausführlicher. Die meisten Beiträge wurden daher zu Referenz (7) zugeordnet, da ihre Beschreibungen sich in Referenz (7), aber nicht in der knapp formulierten Ref. (4) wiederfinden ließen. Nur die Arbeit Nr. 159 wurde, wegen der fast identischen Formulierung der Beschreibungen, zu Referenz (4), Konishi et al. 1976, zugeordnet.

Während in einer Arbeit angegeben wird, daß keine Metastasen gefunden wurden (Nr. 84), berichtet eine zweite Arbeit über das Finden von Metastasen, ohne jedoch die Häufigkeit anzugeben (Nr. 96).

3.4.3. Beiträge ohne Beschreibung

In 15 Arbeiten wird weder eine Referenz zur Tumorklassifikation genannt, noch werden die gefundenen Tumoren beschrieben.

Tab. 49 Tumorbezeichnungen für epitheliale Lungentumoren der Ratte - Beiträge ohne Beschreibung*

Bezeichnung:									
pulmonales (Lungen-)Adenom	194	197	52,74	135 ³	115, 167	95	63,98, 103, 114	90 ²	
	alveolär-bronchio- läre Neoplasie								
	Adenomatose	194							91
Adenokarzinom		196	197	52,74	115, 167		63,98, 114		
pulmonales (Lungen-)Karzinom						95	103	90 ²	
	Adeno-squamoses Karzinom						114	90	
	Adenoakanthom								
Plattenepithel- karzinom	194	197	52 ¹ ,74	135	115		63,98	90	
Bronchialkarzinom		197							
Lungentumor vom Carcinoid-Typ	194								

Jahrgang: 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86

*: Die Zahlen in der Tabelle geben die in Anhang 5 verwendeten Nummern der 203 ausgewerteten Veröffentlichungen an
1: Bronchogen
2: Alveolär-bronchiolär
3: Teils mit squamöser Metaplasie

Tab. 50 Zuordnung der Beiträge ohne Tumorbeschreibung zu den Referenzen zu "Ratte, Lunge" und Angaben dieser Beiträge zur Metastasierung

Zu Ref. (4), Konishi et al. 1976 oder Ref. (7), Boorman 1985 zugeordnet: Arbeiten mit Tumorbezeichnungen, die in keiner der zitierten Referenzen vorkommen:

Beiträge(Nr. laut Anhang 5, Reihenfolge wie in Tab. 50)	Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tieren mit als maligne bewerteten/bezeichneten Tumoren)	Beiträge(Nr. laut Anhang 5, Reihenfolge wie in Tab. 50)	Angaben zur Metastasierungsfrequenz in % (von n Tieren mit als maligne bewerteten/bezeichneten Tumoren)
a) Nur Adenome u./o. (Adeno-)Karzinome gefunden:		194	k.A.
196	k.A.	197	k.A.
167	k.A.	114	k.A.
95	k.A.	91	k.A.
103	k.A.		
b) Auch Plattenepithelkarzinome gefunden:			
52	k.A.		
74	k.A.		
135	k.A.		
115	k.A.		
63	3 (39) ¹		
98	k.A.		
90	k.A.		

¹: Metastase von Adenokarzinom

k.A.: keine Angaben

Diese Beiträge und die verwendeten Tumorbezeichnungen sind in Tab. 49 angegeben.

Die häufigste Bezeichnung ist wiederum "Adenom".

Über die Hälfte der Beiträge sind im letzten Drittel des Untersuchungszeitraums veröffentlicht worden und eine Veränderung des Gebrauchs der Tumorbezeichnungen im Lauf der Zeit läßt sich nicht feststellen.

Aufgrund der großen Ähnlichkeit zwischen den Referenzen (4), Konishi et al. 1976, und (7), Boorman, wurde nur eine Unterscheidung der Beiträge in solche, die anhand der verwendeten Bezeichnungen diesen beiden genannten Referenzen zugeordnet werden können, und solche, die Bezeichnungen benutzen, die in keiner der zitierten Referenzen vorkommen, gemacht (Tab. 50). Bei den zu den Referenzen (4) und (7) zugeordneten Arbeiten wird darüberhinaus noch danach unterschieden, ob nur Adenome u./o. (Adeno-)Karzinome gefunden wurden, oder ob auch Plattenepithelkarzinome genannt werden.

Nur eine Arbeit (Nr. 63) macht Angaben zur Metastasierung und berichtet, eine Metastase eines Adenokarzinoms gefunden zu haben.

Bemerkenswert ist, daß in einer Veröffentlichung (Nr. 194) über das Finden eines Lungentumors vom Carcinoidtyp berichtet wird.

3.4.4. Zusammenfassung der Angaben zur Metastasierung:

In Tab. 51 sind die Angaben der zum Thema "Ratte, Lunge" untersuchten Beiträge zur Metastasierung zusammengefaßt. Fast alle Beiträge (29 von 30) benutzen "Karzinom" als Tumorbezeichnung. Der weitaus größte Teil aller Beiträge (88%) macht keine Angaben zur Metastasierung, insgesamt 5 Arbeiten (17%) geben an, Metastasen gefunden zu haben und nur eine Arbeit macht die Angabe, daß keine Metastasen gefunden wurden.

Tab. 51 Zusammenfassung der Angaben der zum Thema "Ratte, Lunge" untersuchten Beiträge zur Metastasierung

	Beiträge mit Angabe einer Referenz n = 9	Beiträge mit Angabe einer Referenz mit Beschreibung n = 6	Beiträge ohne Angabe einer Referenz ohne Beschreibung n = 15	alle Referenz zusammen n = 21	alle Beiträge n = 30	Beiträge, in denen "Karzinom" als Tumorbezeichnung benutzt wird n = 29 ³
keine Angaben	7 (78%)	3 (50%)	14 (93%)	17 (81%)	24 (80%)	nicht gesondert berechnet
keine gefunden	-	1 (17%)	-	1 (5%)	1 (3%)	net, da fast alle Beiträge betroffen
Metastasen gefunden ²	2 (22%) ¹	2 (33%) ¹	1 (7%)	3 (14%)	5 (17%)	träge betroffen

- 1: Bei einem Teil der Arbeiten werden keine Angaben zur Häufigkeit der gefundenen Metastasen gemacht
- 2: Alle gefundenen Metastasen stammen von Adenokarzinomen/alveolär-bronchiolären Karzinomen
- 3: In vier Beiträgen wurden keine Adenokarzinome, sondern nur Plattenepithelkarzinome gefunden

Alle gefundenen Metastasen stammen von Adenokarzinomen.
In vier der Arbeiten, die "Karzinom" als Tumorbezeichnung verwenden, bezieht sich diese nicht auf (Adeno-)Karzinome, sondern nur auf Plattenepithelkarzinome.

4. Diskussion

4.1. Maus, Leber

Mit 34 % liegt bei diesem Teilgebiet der Anteil der klassifizierten Beiträge an der Gesamtzahl der Beiträge besonders hoch (z. Vgl.: Im Durchschnitt aller vier Teilgebiete liegt der Anteil der klassifizierten Beiträge bei 27 %). Die meisten der klassifizierten Beiträge (67 %) nennen mehr als eine Quelle, und obwohl die am häufigsten zitierten Klassifikationsreferenzen (2) und (11) bzw. (4) und (6) (auch miteinander kombiniert) 67 % der Zitate auf sich vereinigen, konnte sich doch keine der zwölf genannten Quellen als Referenz durchsetzen. Mit Ausnahme von Referenz (2), Walker et al. werden nämlich alle zitierten Klassifikationen jeweils nur von einer einzigen Autorengruppe genannt.

Selbst Referenz (9), Turusov & Takayama, die zu der auf Veranlassung der IARC erarbeiteten Reihe von Tumorklassifikationen der Labortiere gehört, die im Rahmen der Anstrengungen der WHO um eine Vereinheitlichung von Tumorklassifikationen zu sehen ist, wird nur einmal zitiert und hat die in sie gesetzte Erwartung, sie möge zur Referenz für experimentell tätige Pathologen werden (Hollander et al. 1973, Stewart 1975, Higginson 1979) nicht erfüllen können.

Allen Klassifikationen gemeinsam ist die prinzipielle Unterscheidung zweier Tumortypen: Typ A/(a) Knoten oder Tumor, bzw. adenomatöser oder hyperplastischer/neoplastischer Knoten bzw. Adenom oder benignes Hepatom einerseits und Typ B/(b) Knoten oder Tumor, trabekulärer Knoten oder hepatozelluläres (Leberzell-) Karzinom andererseits.

Ein Vergleich der morphologischen Beschreibungen, die von den verschiedenen Klassifikationsreferenzen abgegeben werden (siehe S.18ff, Tab. 4) zeigt, daß kaum sichere Kriterien zur Unterscheidung der zwei Typen genannt werden.

Eine Ausnahme macht nur Referenz (12), Frith & Ward, in der die Schichtdicke der Leberzellplatten (eine Zelle dick = Adenom; mehr als eine Zelle dick = Karzinom) als definitives Unterscheidungsmerkmal genannt wird. Aber selbst bei Angabe solch scheinbar präziser Kriterien wird es wahrscheinlich bei der histologischen Untersuchung zu Schwierigkeiten kommen, denn nicht selten mögen in einem Knoten z.B. verschiedene Schichtdicken nebeneinander vorkommen.

Ward und Reznik (1983) halten die Pathologie für eine "subjektive Wissenschaft" und Tumorbeschreibungen, die als wesentliche definierende Merkmale "der normalen Leber ähnlich" oder "einfaches knotiges Wachstum" angeben, lassen besonders viel Raum für die Einordnung nach dem persönlichen, subjektiven Eindruck.

Diese Schwierigkeiten der Abgrenzung zwischen den beiden Tumortypen finden sich bei allen Referenzen, einige [Ref. (4), (6) und (11)] machen durch die Erwähnung von Zwischenformen besonders auf diese Problematik aufmerksam.

Nach dem Vergleich der morphologischen Beschreibungen scheint der größte Unterschied zwischen den Klassifikationsreferenzen in den verwendeten Tumorbezeichnungen und in der Differenzierung in weitere Untergruppen der beiden prinzipiellen Tumortypen zu liegen. Nach diesen Kriterien und den von den Autoren selbst angegebenen Beziehungen zwischen den einzelnen Referenzen lassen sich diese in drei Gruppen - A, B und C - zusammenfassen (siehe S. 29).

Auch bei den meisten Beiträgen ohne Referenzangaben, aber mit Tumorbeschreibung findet sich eine Unterscheidung von zwei Tumortypen, wobei als Bezeichnungen meistens hyperplastischer Knoten/Adenom und hepatozelluläres Karzinom angegeben werden.

Zwar sind auch bei den Beiträgen ohne Tumorbeschreibung (siehe S. 34ff) hepatozelluläres Karzinom und hepatozelluläres Adenom die am häufigsten genannten Bezeichnungen, was die Vermutung nahelegt, daß auch hier, wie bei den Beiträgen mit Tumorbeschreibung, die Einteilung analog zu den in Gruppe B zusammengefaßten Klassifikationsreferenzen vorgenommen wird.

Es muß aber beachtet werden, daß zehn Arbeiten, die eine Unterscheidung in zwei Tumortypen vornehmen, 16 Arbeiten gegenüberstehen, die entweder allgemeine Tumorbezeichnungen verwenden [Hepatom, Leber(zell)tumor] oder ausschließlich hepatozelluläre Karzinome oder Adenome aufführen. Ob die Verwendung von "hepatozelluläres Karzinom" oder "Adenom" in diesen Fällen so zu interpretieren ist, daß eben nur dieser Tumortyp - von wenigstens zwei möglichen - gefunden wurde, oder ob alle hepatozellulären Tumoren von vorneherein als Karzinome [wie z.B. in Ref. (6)] oder Adenome bezeichnet werden, ist diesen Arbeiten nicht zu entnehmen.

Hier liegt nun die besondere Schwierigkeit der Klassifikation von hepatozellulären Neoplasien der Maus: Während über die Morphologie der Tumoren (und damit auch über die Probleme der Abgrenzung von nicht-neoplastischen Veränderungen und über die Unterscheidung zwischen den beiden generell akzeptierten Tumortypen) weitgehende Einigkeit herrscht, wird die Frage des biologischen Verhaltens äußerst kontrovers beurteilt.

Maronpot et al. (1987) definieren die diagnostische Histopathologie als einen "Vorgang der Voraussage der biologischen Natur einer Veränderung aufgrund ihrer morphologischen Erscheinung". Dies setzt zum einen Wissen um das biologische Verhalten einer definierten morphologischen Veränderung und zum anderen eine konstante Korrelation zwischen Verhalten und Morphologie voraus.

Diese Korrelation aber bildet einen zentralen Punkt bei den Auseinandersetzungen um die hepatozellulären Veränderungen bei der Maus: Während einige Meinungen dahingehen, daß kein oder kaum ein Zusammenhang zwischen Morphologie und Verhalten besteht (Hollander et al. 1973, Turusov & Takayama 1979 [= Ref. (9)], Jones & Butler 1975 [= Ref. (4)]), sehen andere einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Metastasen und einem spezifischen trabekulären Muster der hepatozellulären Tumoren (Ruebner et al. 1984, Ward 1980).

Vesselinovitch et al. (1978 [= Ref. (7)]) schließlich sehen eine so deutliche Korrelation zwischen Morphologie (trabekuläres Muster und seine Varianten) und malignem Verhalten (Metastasierung, Transplantabilität), daß es ihnen aufgrund der Morphologie einer Veränderung eindeutig möglich ist, diese als Krebs zu klassifizieren.

Auch Kyriazis et al. (1974 [= Ref. (3)]) konnten eine gute Korrelation zwischen dem Vorliegen eines trabekulären Musters und der Metastasierung beobachten und führen diese Feststellung auf die besonders sorgfältige Untersuchung der Lungen der Versuchstiere zurück. Gewöhnlich wird berichtet, daß Metastasen von hepatozellulären Tumoren bei Mäusen eher selten vorkämen (Hollander et al. 1973, Squire et al. 1978, Stewart 1975), aber es wird auch häufig der Verdacht geäußert, daß dieses seltene Auffinden von Metastasen mit einer ungenügenden Genauigkeit bei der histopathologischen Untersuchung, insbesondere der Lunge, zusammenhängen könnte (Hollander et al. 1973, Maronpot et al. 1987, Squire et al. 1978, Turusov & Takayama 1979 [= Ref. (9)]).

In 23% der für diese Arbeit zum Thema Maus, Leber untersuchten Beiträge wird über das Auffinden von Metastasen von hepatozellulären Tumoren berichtet. Bei den Arbeiten, die "Karzinom" als Tumorbezeichnung verwenden, liegt dieser Anteil bei 33%. Dies könnte damit zusammenhängen, daß die als "Karzinom" bezeichneten Veränderungen besonders häufig metastasieren, kann aber auch so zu interpretieren sein, daß die Diagnose "Karzinom" vom Vorhandensein von Metastasen abhängig gemacht wird [wie z.B. von Jones & Butler, Ref. (4), siehe unten].

Die oben genannte Vermutung über den Zusammenhang zwischen der Genauigkeit der pathologisch-histologischen Untersuchung der Lunge und der Häufigkeit der Diagnose von Metastasen findet sich in der vorliegenden Untersuchung bestätigt:

Während bei 43% der Beiträge, die über die histologische Untersuchung jeder Lunge berichten, Metastasen gefunden wurden, liegt dieser Anteil dann, wenn nur tumorös veränderte Lungen oder sogar nur ausgewählte veränderte Lungen untersucht wurden, nur bei 11%.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Genauigkeit der Untersuchung der Leber und der Diagnostizierung von Karzinomen zeigt sich folgendes Bild: Wird jede Leber histologisch untersucht, so wird in relativ weniger Fällen die Diagnose "Karzinom" gestellt (56%) als dann, wenn die histologische Untersuchung auf tumoröse Veränderungen beschränkt bleibt (63%). Eine mögliche Erklärung dafür ist, daß von "Karzinom" erst ab einer gewissen - makroskopisch sichtbaren- Größe gesprochen wird. Die histologische Untersuchung makroskopisch unveränderter Lebern könnte somit häufiger zum Auffinden von kleineren Veränderungen führen, die - noch - nicht als Karzinom bezeichnet werden.

Eine weitere Kontroverse ergibt sich aus den Konsequenzen, die diejenigen ziehen, die keinen Zusammenhang zwischen Morphologie und Verhalten feststellen konnten: Den einen extremen Standpunkt beziehen dabei solche Wissenschaftler, die eine sehr hohe Inzidenz von Invasivität und/oder Metastasen, also biologischen Malignitätsmerkmalen, fordern, um vom Vorliegen eines Karzinoms zu sprechen (Butler 1971, Jones & Butler 1975 [= Ref. (4)]).

Den anderen extremen Standpunkt beziehen jene, die alle hepatozellulären Tumoren als maligne einstufen, nicht zuletzt, gerade weil es bei fehlender Korrelation zwischen Dignität und Morphologie keine Tumoren gibt, die morphologisch sicher als benigne zu klassifizieren sind (Murphy 1966, Stewart 1975). Für Murphy und Stewart ist damit eine Unterscheidung in "Adenom" und "Karzinom" überflüssig und sogar unsinnig geworden.

Von den zitierten Klassifikationsreferenzen ist es Referenz (6), Drinkwater et al., die diesen Standpunkt einnimmt.

Sie behalten jedoch eine morphologische Unterscheidung in Typ A und B bei. Unverständlich ist, wieso sie sich dabei ausgerechnet auf Jones & Butler, Referenz (4), beziehen, da diese bezüglich der Bewertung der hepatozellulären Tumoren genau den entgegengesetzten Standpunkt einnehmen.

Zwischen diesen beiden extremen Positionen wird eine ganze Reihe verschiedener Ansichten vertreten: Nahe beim ersten geschilderten Standpunkt befinden sich Newberne und McConnell (1982), wenn sie fordern, daß zumindest beim Überwiegenden Teil einer Gruppe von Tieren mit morphologisch definierten hepatozellulären Tumoren Invasivität und/oder Metastasen vorliegen müßten, um auf die Malignität auch derjenigen - morphologisch gleichen - Tumoren schließen zu können, die keine biologischen Malignitätszeichen vorweisen. Zwar bleibt auch für Hollander et al. (1973) der Nachweis von Metastasen das einzige absolute Malignitätskriterium, sie verzichten jedoch auf eine Unterscheidung in verschiedene Typen, bezeichnen alle hepatozellulären Tumoren als "Hepatome" und betrachten sie als geringgradig maligne.

Eine ähnliche Position nehmen auch Turusov und Takayama (1979 [= Ref. (9)]) ein: Auch für sie sind die hepatozellulären Tumoren der Maus generell geringgradig maligne; sie teilen die auch von ihnen als Hepatome bezeichneten Tumoren jedoch nach der Morphologie in Adenome und Karzinome - jeweils noch mit der Unterscheidung solid oder trabekulär - ein.

Ohne biologische Malignitätszeichen, nur nach dem histologischen (v.a. trabekulären) Muster und zytologischen Kriterien soll dagegen nach Auffassung einer Reihe anderer Wissenschaftler (Maronpot et al. 1987, Frith et al. 1980, Ruebner et al. 1984, Gellatly 1975) das hepatozelluläre Karzinom der Maus diagnostiziert werden.

Da sich die Einschätzung eines Pathologen zum Wesen einer Veränderung auch in der gewählten Nomenklatur widerspiegelt (Maronpot et al. 1987), läßt sich die Vielzahl verschiedener

Tumorbezeichnungen, die in den zwölf Klassifikationsreferenzen benutzt werden und die nicht auf morphologischen Unterschieden beruhen, auf die Schwierigkeiten bei der Interpretation der Morphologie für das biologische Verhalten zurückführen.

Ein Weg zu einer allgemein akzeptierten standardisierten Klassifikation bestünde vielleicht darin, die Diagnose rein nach morphologischen Kriterien auszurichten und alle Interpretationen in Bezug auf die Dignität bewußt auszuklammern. Referenz (12), Frith & Ward, ist solch ein, weitgehend auf morphologischen Kriterien beruhender Vorschlag. Allerdings beinhalten die Bezeichnungen "Adenom" und "Karzinom" bereits die Unterscheidung "benigne" und "maligne", weshalb Bezeichnungen, die keine Assoziationen zur Dignität hervorrufen, vielleicht günstiger zu beurteilen wären.

Die Einbeziehung biologischer Eigenschaften, wie z.B. des Metastasierungsverhaltens, in die Klassifizierung birgt nämlich, wie oben bereits dargestellt, erhebliche Schwierigkeiten. Zwar bringen die meisten Autoren, die über Metastasen berichten, diese in Zusammenhang mit einem trabekulären oder papillär/adenoiden Tumormuster [Vesselinovitch et al. 1978, Ref. (7); Kyriazis et al. 1974, Ref. (3); Walker et al. 1973, Ref. (2)], aber es wird auch über die Metastasierung "typischer" adenomatöser Veränderungen berichtet [Vesselinovitch et al. 1978, Ref. (7); Frith & Ward 1980, Ref. (12); Turusov & Takayama 1979, Ref. (9)]. Andererseits konnten Jones und Butler [1975, Ref. (4)] noch nie bei Typ B-Knoten (die ja als papilliform beschrieben werden) Metastasen finden.

Ein anderer Weg zum Ausräumen der Differenzen der verschiedenen Klassifikationen könnte daher das Weglassen einer Unterteilung sein. So schlagen Turusov und Takayama (1979 [= Ref.(9)]) ganz bewußt das Festhalten am Begriff "Hepatom" vor, da er - in ihrem Sinne benutzt - alle neoplastischen Veränderungen umfaßt und eben keine Aussage bezüglich des biologischen Verhaltens impliziert.

Tarone et al. (1981) benutzen bei einer Untersuchung über Tumorzinzenzen bei Maus und Ratte die Zusammenfassung von verschiedenen Tumoren eines Organs (z.B. der hepatozellulären Tumoren) als Mittel, um die verschiedene Benennung des gleichen Stadiums der Tumorentwicklung durch verschiedene Pathologen auszuschalten.

Ward (1983) fand bei einem Vergleich von Diagnosen von vier Pathologen zwar große Unterschiede bei der Klassifikation von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen und knotigen Hyperplasien, aber praktisch keinen Unterschied in der festgestellten Gesamtzahl von "knotigen Läsionen". Bei einem weiteren Vergleich der Diagnosen zweier anderer Pathologen jedoch differierte auch die Gesamtzahl der festgestellten Läsionen erheblich.

Dies zeigt, daß auch die Benutzung einer übergreifenden Tumorbezeichnung keine immer wirksame Maßnahme ist, die Feststellung abweichender Tumorzinzenzen bei der Auswertung von Karzinogenitätsversuchen durch verschiedene Pathologen ganz zu verhindern.

Außerdem setzt die Akzeptierung eines umfassenden Begriffs wie "Hepatom" im Sinne von Turusov und Takayama voraus, die verschiedenen neoplastischen Veränderungen nicht als unabhängige und nebeneinander Bestehende zu begreifen, sondern als Ausdruck von verschiedenen Stadien einer progredienten Entwicklung zu sehen. Zu dieser Frage der Progression von hepatozellulären Veränderungen der Maus, insbesondere zur Progression von Adenomen zu Karzinomen, gibt es wiederum eine ganze Bandbreite von Stellungnahmen, die von der Einschätzung als so gut wie sicher (Turusov & Takayama 1979 [= Ref. (9)], Ruebner et al. 1984) über wahrscheinlich (Ward 1984, Frith et al. 1980) und möglich (Maronpot et al. 1987) bis zu eher skeptischen Äußerungen (Newberne & McConnell 1982) reicht.

4.2. Ratte, Leber

Mit nur 19% weisen die zum Thema "Ratte, Leber" untersuchten Beiträge den geringsten Anteil an klassifizierten Beiträgen aller vier Teilgebiete auf.

Auf die zwei am häufigsten genannten [Ref. (10), ILAR, und Ref. (7), Squire & Levitt] der insgesamt zehn zitierten Klassifikationsreferenzen entfallen 75% aller Zitate. Da diese alle von verschiedenen Autorengruppen stammen, haben diese Referenzen tatsächlich eine weitere Verbreitung gefunden als die übrigen zitierten Quellen. Darüberhinaus stimmen die Referenzen (10) und (7) so weitgehend überein, daß von nur einer Klassifikation gesprochen werden kann, auf die sich drei Viertel aller klassifizierten Beiträge beziehen.

Ein wesentliches Merkmal von Referenzen (10) und (7) ist die Verwendung des Begriffs "neoplastischer Knoten", der die Bezeichnungen "hyperplastischer Knoten" und "Adenom" ersetzen soll. Daß dies in weitem Maße gelungen ist, zeigen die in den Beiträgen ohne Tumorbeschreibung (siehe S. 58ff) verwendeten Tumorbezeichnungen: "neoplastischer Knoten" wird doppelt so häufig verwendet wie "Adenom" und mehr als fünfmal so oft wie "hyperplastischer Knoten", ein Begriff, der im letzten Drittel des Untersuchungszeitraums überhaupt nicht mehr verwendet wurde.

Anders sieht es jedoch bei den Beiträgen mit Tumorbeschreibung aus (siehe S. 55ff): von den sieben Arbeiten, die diese Gruppe bilden, lassen sich vier aufgrund der verwendeten Tumorbezeichnungen, d.h. insbesondere aufgrund der Verwendung von "hyperplastischer Knoten", eher der aus den Referenzen (1), (2), (3), (4) und (6) zusammengefaßten Referenz (3+) zuordnen.

Möglicherweise wird der Begriff "hyperplastischer Knoten" von diesen Autoren wegen der Vorstellung, die sie vom Wesen dieser Veränderung haben, bevorzugt; es muß aber auch

berücksichtigt werden, daß alle diese Arbeiten vor 1980 erschienen sind und daß der Zeitraum zwischen der Einführung von "neoplastischer Knoten" in Referenz (7) (veröffentlicht 1975) und dem Publizieren dieser Arbeiten damit eventuell einfach zu kurz war, da es sicher einer gewissen Zeit bedarf, ehe eine neue Klassifikation Verbreitung findet.

Da die Referenzen (1), (2), (3), (4) und (6) zu Referenz (3+) zusammengefaßt werden können (s. Anhang 2, S. 18) und die Referenzen (7) und (10) in hohem Maße übereinstimmen, bleiben von den ursprünglich zehn zitierten Quellen nur vier, die sich deutlich voneinander unterscheiden.

Von diesen vier wiederum sind es die Referenzen (5) und (8), die sich von den beiden anderen klar abheben:

Referenz (5), Uraguchi et al., fällt zunächst einmal deshalb aus dem Rahmen, weil sie sich eigentlich auf Leberveränderungen bei der Maus bezieht. Inhaltlich ist der wesentlichste Unterschied, daß dies die einzige Referenz ist, in der nicht die progrediente Entwicklung der hepatozellulären Tumoren erörtert wird. Zwar deckt auch diese Klassifikation ein großes Spektrum an Veränderungen ab, die sich als Stufen einer Entwicklung interpretieren lassen und den entsprechenden Beschreibungen der übrigen Refs. vergleichbar sind; es fehlt jedoch der ausdrückliche Hinweis auf die Schilderung der Beziehungen dieser Läsionen untereinander.

Referenz (8), Bannasch, dagegen macht die Progredienz der Tumorentwicklung deutlich, bildet aber deshalb eine Besonderheit, weil nur die Veränderungen der zellulären Funktionen (und deren Auswirkungen auf die Zellmorphologie) im Lauf dieser Entwicklung diskutiert werden, nicht jedoch die Änderungen im histologischen Aufbau der Leber.

Allen vier Klassifikationen ist also gemeinsam, daß sie ein ganzes Spektrum von Veränderungen beschreiben, die von kleinen, sich nur gering von der normalen Leber unterscheidenden Herden bis zu deutlich malignen Tumoren reichen; mit Ausnahme von Referenz (5) interpretieren alle zitierten Referenzen die einzelnen Möglichkeiten dieses Spektrums als Stufen einer progredienten Entwicklung.

Diese Theorie der fortschreitenden Entwicklung hin zu malignen Tumoren kann für die hepatozellulären Tumoren der Ratte als allgemein akzeptiert gelten, auch wenn es einige unterschiedliche Äußerungen bezüglich der Bewertung der Rolle, die einzelne Veränderungen für die Entstehung von hepatozellulären Karzinomen spielen, gibt:

Keine Zweifel scheint es an der Vorläuferrolle der "veränderten Herde", die neben morphologischen Unterschieden zum umgebenden Parenchym auch eine Reihe von funktionalen Besonderheiten (Verlust von Enzymaktivitäten, Glykogenspeicherung u.a.) aufweisen, für die Entwicklung von Karzinomen zu geben (Williams 1980, Solt et al. 1977, Farber 1976, Schauer & Kunze 1976); einige Autoren messen dabei den basophilen Herden besondere Bedeutung bei [Squire & Levitt 1975, = Ref. (7)].

Bei den neoplastischen (bzw. hyperplastischen) Knoten gehen die Beurteilungen aber weiter auseinander: So ist nach Banasch [1978, (Ref. (8))] "generell akzeptiert, daß sie die direkten Vorläufer der experimentellen hepatozellulären Karzinome sind" und die meisten Autoren sind auch der Ansicht, daß sie sich zu Karzinomen entwickeln können (Newberne & Wogan 1968, Squire et al. 1978, Farber 1976), doch gehen die Meinungen darüber, wie häufig sie zu Karzinomen progredieren, auseinander. So sprechen Squire und Levitt [1975, = Ref. (7)] nur allgemein von einer "erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Karzinomen", die beim Vorhandensein neoplastischer Knoten gegeben sei, und Solt et al. (1977) kommen aufgrund ihrer seriellen Untersuchungen Diethylnitrosamin-induzierter Veränderungen zu dem Schluß, daß "einige" der hyperplastischen Knoten zu Karzinomen werden.

Williams (1980) dagegen kommt nach Untersuchungen insbesondere der Transplantabilität von nach N-2-fluorenylacetamid-Applikation entstandenen neoplastischen Knoten zu dem Ergebnis, daß diese nur ganz selten progredieren und hält sie sogar für eine Art "endgültig benigner Neoplasie". Dieser Meinung scheinen auch Schauer und Kunze (1976) zu sein, da sie

die Möglichkeit einer Progression der von ihnen als "benigne Hepatome" bezeichneten Veränderungen mit keinem Wort erwähnen und sie strikt von den malignen hepatozellulären Karzinomen trennen.

Die neoplastische Natur dieser häufig als "hyperplastisch" bezeichneten Knoten wird jedoch im Allgemeinen nicht bezweifelt, nur Butler (1971) betont ausdrücklich, daß die neoplastische Natur von "Parenchymzellknoten" nicht erwiesen sei.

Die unterschiedlichen Bedeutungen, die dem Begriff der "Hyperplasie" bzw. der "hyperplastischen Knoten" von verschiedenen Autoren zugeordnet werden [im Sinne einer neoplastischen Veränderung oder - oft mit dem Zusatz "echte(r)" versehen - im Sinne einer regenerativen Veränderung] machen es allerdings oft schwierig, solche Aussagen richtig zu interpretieren.

Die Ersetzung von "hyperplastischer Knoten", im Sinne einer Neoplasie, durch "neoplastischen Knoten" trägt somit dazu bei, Mißverständnisse zu vermeiden und die Kommunikation zu erleichtern, auch wenn die faktischen Schwierigkeiten, die bei der diagnostischen Differenzierung zwischen hyperplastisch-regenerativen Veränderungen einer- und frühen neoplastischen Knoten andererseits bestehen können [ILAR 1980, = Ref. (10)], bleiben.

Der Begriff "neoplastischer Knoten" soll aber nicht nur die neoplastische Natur betonen, sondern auch ausdrücken, daß es sich nicht um einen definitiv benignen Tumor handelt, sondern daß dieser Veränderung die Potenz zur malignen Progression innewohnt [ILAR 1980, = Ref. (10), Squire & Levitt 1975, = Ref. (7)].

Aus dieser Anschauung heraus ergibt sich der Verzicht einer strikten Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren bei den Referenzen (7) und (10).

Es ist aber verwunderlich, daß von Referenz (3+) eine solche strenge Abgrenzung zwischen benignen und malignen Veränderungen vorgenommen wird, obwohl doch auch in dieser Klassi-

fikation der Möglichkeit der Progression hin zur Malignität große Bedeutung beigemessen wird und die Übereinstimmung zwischen Morphologie und biologischem Verhalten auch bei den Lebertumoren der Ratte keineswegs eindeutig ist.

So berichten gerade Reuber und Firminger [1963, = Ref. (2)] von Veränderungen, die sie als "sehr gut differenzierte Karzinome" einordnen, deren Verhalten und Wachstum jedoch nicht immer biologisch eindeutig "Krebs" darstellt. Neoplastische Knoten sollen zwar weder Invasivität noch Metastasen vorweisen (Williams 1980), doch wurde wiederholt von Hepatomen berichtet, die histologisch eindeutig als benigne klassifiziert wurden und trotzdem metastasierten (Schauer & Kunze 1976). Nach Squire et al. (1978) gibt es denn auch sowohl für die Maus als auch für die Ratte "keine verbreitet akzeptierten morphologischen Kriterien, um einen benignen Lebertumor zu beschreiben".

Während dies jedoch im Fall der Maus zu einem heftigen Expertenstreit über das Verhältnis von Morphologie und Dignität und zu Zweifeln an der Eignung dieser Spezies für die Durchführung von Karzinogenitätsprüfungen - jedenfalls insofern dabei hepatozelluläre Tumoren zu bewerten wären - führte (Grasso & Crampton 1972, Squire 1984, Scarpelli 1988), scheint es hierzu bei der Ratte kaum kontroverse Stellungnahmen zu geben.

Auch über die Metastasierungsfrequenz von hepatozellulären Karzinomen der Ratte liegen weit auseinanderliegende Angaben - zwischen 10 und 100% - vor [ILAR 1980, = Ref. (10), Schauer & Kunze 1976].

Übereinstimmung besteht darin, daß die Häufigkeit von Metastasen von der Morphologie der Karzinome (je anaplastischer, desto häufiger metastasierend) abhängt [ILAR 1980, = Ref. (10), Stewart 1975, Reuber 1965, = Ref. (3)].

Die Abhängigkeit des Findens von Metastasen von der Genauigkeit, mit der die Autopsie durchgeführt wird [ILAR 1980, = Ref. (10)], wurde auch hier untersucht (siehe S. 61ff): Tatsächlich wird in den Beiträgen, die angeben, jede Lunge untersucht zu haben, häufiger über das Finden von Metastasen berichtet (25%) als in den Beiträgen, die angeben, nur (tumorös) veränderte Lungen untersucht zu haben (16%). Am weitest aus höchsten (43%) liegt der Anteil der Beiträge, die Metastasen diagnostizierten aber bei den Arbeiten, die sich zur Durchführung der histologischen Untersuchung mit standardisierten Formeln (z.B. "komplette Histologie") äußern und keine Aufzählung der untersuchten Organe liefern. Dies legt die Vermutung nahe, daß im Falle solcher Angaben eine große Palette - von Organen histologisch untersucht wurde.

Interessant in Hinblick auf einen Vergleich mit den Verhältnissen bei der Maus ist, daß bei "Ratte, Leber" in 87% aller Beiträge "Karzinom" als Tumorbezeichnung auftaucht, bei "Maus, Leber" jedoch nur in 63%. Der Anteil der Beiträge, die Metastasen diagnostizierten, an den Beiträgen, die "Karzinom" als Tumorbezeichnung verwenden, ist aber bei beiden Spezies fast gleich groß (37% bei der Ratte; 33% bei der Maus). Demnach werden bei der Ratte deutlich häufiger Karzinome diagnostiziert als bei der Maus, obwohl die Häufigkeit, mit der von Veröffentlichungen über eine Metastasierung berichtet wurde, bei beiden Spezies gleich groß ist.

Möglicherweise orientiert sich bei der Ratte die Diagnose von Karzinomen stärker nach morphologischen Kriterien, als dies bei der Maus der Fall ist. Tatsächlich macht auch keine der zitierten zehn Klassifikationsreferenzen die Diagnose "hepatozelluläres Karzinom" ausdrücklich vom Nachweis biologischer Malignitätskriterien abhängig.

4.3. Maus, Lunge

28% der zu diesem Teilgebiet untersuchten Arbeiten geben eine - oder mehrere - Klassifikationsreferenzen an.

Insgesamt werden elf Quellen zitiert, wobei 35% der klassifizierten Beiträge gleichzeitig mehrere Referenzen nennen. Auf die beiden am häufigsten zitierten Referenzen (8), Toth & Shimizu, und (9), Shimkin & Stoner entfallen - einschließlich der Fälle, wo diese Referenzen mit weiteren Quellen zusammen angegeben werden - 78% der Zitate. Nur Referenz (9) wird von - insgesamt drei - verschiedenen Autorengruppen zitiert, alle anderen nur je von einer Gruppe (siehe S. 70). Wie bei der "Maus, Leber", so beruht auch hier die häufige Zitierung von Referenzen auf der wiederholten Nennung durch wenige Gruppen und nicht auf einer weiteren Verbreitung und höheren Akzeptanz einer Klassifikation in publizierenden Kreisen.

Beim Vergleich der verschiedenen Referenzen (siehe S. 70 ff) zeigt sich, daß die Referenzen (8) und (9), sowie auch Referenz (2), Mori, das gleiche Einteilungsprinzip in Adenome und Adenokarzinome aufweisen. Über diese formale Übereinstimmung hinaus entsprechen sich auch die Beschreibungen von Morphologie und Verhalten soweit, daß diese drei Quellen zu einer Gruppe zusammengefaßt werden können.

Eine ähnliche Unterscheidung nehmen auch die Referenzen (6) und (7) vor. Referenz (6), Cardesa et al., fügt aber eine Zwischenstufe, die sogenannten "atypischen Adenome", zwischen die hier als "Adenom" und "Karzinom" bezeichneten Tumortypen ein.

Referenz (7), Kanisawa, unterteilt ebenfalls in "Adenome" und "Karzinome", faßt diesen letzteren Begriff jedoch weiter als die oben genannten Refs.: Die Adenokarzinome, die auch in Referenz (7) vorkommen, tauchen in dieser Klassifikation als Untergruppe der Karzinome auf.

Dies ist jedoch vor allem ein formaler Unterschied, als wesentliche Gemeinsamkeit der Referenzen (2), (6), (7), (8) und (9) bleibt die Unterteilung in Adenom und (Adeno-)Karzi-

nom, die die benigne und maligne Ausprägung eines Tumortyps bezeichnen, die sich durch morphologische und biologische Merkmale voneinander abgrenzen lassen.

Bemerkenswert ist noch bei Referenz (7), daß hier Unterschiede in der Morphologie zwischen spontanen und induzierten Adenomen beschrieben werden; dies steht in Widerspruch zu der sonst durchweg geäußerten Meinung, daß es keine morphologischen Unterschiede zwischen spontanen und induzierten Tumoren gebe (Murphy 1966, Squire et al. 1978, Stewart et al. 1979).

Die Referenzen (5) und (8) benennen zwar keine ausdrücklich malignen Tumortypen, praktizieren aber eine Einteilung in verschiedene Formen - in die "normalen" Adenome und die davon durch höhere Anaplasie und Invasivität abweichenden "atypischen" Adenome bei Referenz (10), Anderson et al.; in die verschiedenen Wachstumsmuster "alveolar-auskleidend", "alveolär-papillär" und "papillär" bei Ref. (8), Kimura - die sie mit einer Entwicklung zu größerer Malignität identifizieren. Anaplasie und Invasivität sind auch die von allen Referenzen am häufigsten genannten Merkmale zur Beschreibung maligner Tumoren (siehe S.77).

Dagegen nimmt Stewart, Referenz (1), keine weitere Unterteilung vor, sondern bezeichnet generell alle diese Tumoren als alveologene Karzinome und somit als maligne.

Die von ihm praktizierte Klassifikation steht damit der von Kaufmann und Sato (1985) in der ILSI-Publikation veröffentlichten konträr gegenüber, da dort ausschließlich auf Adenome eingegangen wird.

Die Beschreibungen der Tumortypen in den Referenzen weisen dabei keine eindeutigen Merkmale auf, die eine zweifelsfreie Zuordnung zu einem dieser Typen ermöglichen könnten. So wird wiederholt festgestellt, daß die vielfältigen Bezeichnungen - ob Adenom, Adenokarzinom, papilläres Zystadenom oder alveologenes Karzinom - eigentlich alle zur Bezeichnung eines einzigen, bestimmten epithelialen Tumortyps dienen [Stewart 1959; = Ref. (1), Mori 1961; = Ref. (2), Stewart et al. 1979, Heath et al. 1982).

Sehr häufig werden die Begriffe "Adenom" und "pulmonaler Tumor" synonym verwendet; möglicherweise, weil, Shimkin und Stoner [1975; = Ref. (9)] zufolge, zum einen weit über 95% der pulmonalen Tumoren Adenome sind und, zum anderen, die Diagnose mittels unbewaffnetem Auge oder Lupe für ausreichend gehalten wird.

Fast die Hälfte aller Beiträge ohne Tumorbeschreibung (siehe S. 85 ff) gibt als einzige Tumorbezeichnung "Adenom" an, darunter sind vier der fünf Arbeiten, in denen zur Diagnose nur die makroskopische Zählung der Tumoren angewandt wurde (siehe S.90 f), nur eine dieser Arbeiten wählte "pulmonale Tumoren" als Tumorbezeichnung.

In keinem dieser Beiträge, bei denen die Tumoren nur gezählt wurden, wird über das Auffinden von Karzinomen berichtet.

Aber in 21% der Arbeiten, die angeben, Stichproben von Lungentumoren histologisch untersucht zu haben und in 79% der Beiträge, in denen über die histologische Untersuchung aller - auch unveränderter - Lungen berichtet wird, wird als Tumorbezeichnung "Karzinom" verwendet.

Die Bewertungen der Lungentumoren gehen aber trotz der übereinstimmenden morphologischen Beschreibungen weit auseinander. Wie bei den hepatozellulären Tumoren der Maus, so beurteilt Stewart [1959, = Ref. (1), bestätigt in Stewart 1975, Stewart et al. 1979] auch hier alle Tumoren als maligne, da sie transplantierbar sind, invasiv wachsen und metastasieren können.

Diese Auffassung teilen Squire et al. (1978) und Murphy (1966). Heath et al. (1982) halten aufgrund ihrer Untersuchungen spontaner Tumoren von weiblichen BALB/c-Mäusen die pulmonalen Tumoren zumindest für potentiell maligne - und eine Unterscheidung in benigne und maligne damit nicht für sinnvoll. Knutsen et al. (1986) halten es für "generell akzeptiert", daß pulmonale Adenome der Maus letztendlich maligne werden.

Die übrigen Referenzen dagegen versuchen, eine Unterscheidung in "benignere" und "malignere" Tumoren vorzunehmen, dabei können morphologisch-histologische [Ref. (9) Shimkin & Stoner] oder biologische Kriterien [Ref. (2), Mori; Metastasierung als eindeutiges Merkmal für Adenokarzinome] im Vordergrund der Beurteilung stehen.

Die Grenze zwischen benigne und maligne ist aber unklar (Foulds 1975) und die fließenden Übergänge - ausgedrückt z.B. durch den Begriff der "atypischen Adenome" - sind für die meisten Autoren ein Grund, eine progrediente Entwicklung dieser pulmonalen Tumoren, hin zu größerer Malignität, anzunehmen (Murphy 1966, Kinoshita 1966, Foulds 1975, Knutsen et al. 1986).

Besonders ausführlich geht Kimura [1971; = Ref. (5)] auf die progrediente Tumorentwicklung ein und schildert eine ganze Reihe von Stadien, hin zu immer stärkerer Anaplasie und - damit einhergehend - immer deutlicherem malignem Verhalten. Die Tumorprogression, die Kimura vor allem im Zuge der Transplantation spontaner und induzierter Lungentumoren beobachten konnte, tritt Deerberg et al. (1974) zufolge auch bei spontanen Tumoren mit zunehmendem Alter der tumortragenden Tiere auf:

So lag das Durchschnittsalter der von ihnen untersuchten Han:NMRI Mäuse mit Tumoren vom einfachen alveolären Typ bei 341 $\pm$ 110 Tagen, das derjenigen mit papillärem Typ bei 516 $\pm$ 137 Tagen und das der Tiere mit Karzinomen bei 708 $\pm$ 162 Tagen.

Trotz der von ihm gefundenen Tumorprogression unternimmt Kimura eine Unterscheidung in benigne und maligne Tumoren, wobei für ihn alle "gewöhnlich", d.h. ohne vorhergehende Transplantation, beobachteten Formen den sonst als "Adenom" bezeichneten Tumoren entsprechen und als gutartig anzusehen sind. Er weist jedoch darauf hin, daß andere Autoren den papillären Typ auch als maligne klassifizieren.

Dieser Auffassung, daß die unterschiedliche Struktur und das damit verbundene unterschiedliche Verhalten (Metastasierung) Ausdruck einer progredienten Entwicklung sei, treten Kauffman et al. (1979) entgegen, indem sie davon ausgehen,

daß zwei grundsätzlich verschiedene Tumoren vorliegen, die sich im zellulären Ursprung, der Struktur und auch dem malignen Potential unterscheiden. Stewart et al. (1979), die ebenso wie Kimura [Ref. (5)] die einzelnen Tumorformen als progressive Stadien einer malignen Neoplasie auffassen, kritisieren dieses Festhalten an einer benigne - maligne Einteilung, da es ihrer Auffassung nach dazu führen kann, daß den somit als "benigne" klassifizierten Tumoren im Rahmen eines Versuchs zur Karzinogenitätsprüfung eines Stoffes keine oder nur eine untergeordnete Bedeutung beigemessen wird. Ein potentielles Karzinogen könnte "übersehen" werden, weil es "nur" gutartige Tumoren erzeugt.

Die Untersuchung der Tumorbezeichnungen der 50 unklassifizierten Beiträge ohne Tumorbeschreibung zeigt auch, daß, sofern eine Unterscheidung verschiedener Tumortypen vorgenommen wird, am häufigsten eine Klassifikation und Benennung analog zu den Referenzen (2), (8) und (9) anzutreffen ist: 16 mal werden Adenome und Adenokarzinome voneinander abgegrenzt (dreimal werden daneben noch andere Lungentumortypen erwähnt). Weitere zwei Male wird eine Unterscheidung Adenom - (pulmonales) Karzinom vorgenommen, wie sie in den Referenzen. (6) und (7) vorgeschlagen wird.

Neben der ungeklärten Beziehung zwischen Morphologie und Dignität ist als weiterer wichtiger umstrittener Punkt bei den pulmonalen Tumoren der Maus die Histogenese zu nennen. Bei den bisher genannten Referenzen spielt diese nur eine sekundäre Rolle: Die grundsätzliche Einteilung wird nach dem Verhalten bzw. nach der histologischen Struktur vorgenommen. Ganz anders bei Referenz (4), Amaral-Mendez: Hier bildet die Einteilung nach den Ursprungszellen - die sich nach Amaral-Mendez allerdings in spezifischen histologischen Strukturen niederschlägt - die Grundlage der Klassifikation. Innerhalb der so unterschiedenen Gruppen erfolgt dann eine weitere Unterteilung nach der Dignität.

Während Amaral-Mendez für die pulmonalen Tumoren also sowohl den alveolären als auch den bronchiolären Ursprung postuliert, gibt die überwiegende Mehrheit der Autoren eher eine alveoläre Herkunft an: Stewart [1959, = Ref(1) und 1975] führt eigene frühere lichtmikroskopische Untersuchungen als Beweis für die ausschließlich alveologene Herkunft an, während Murphy (1966), diese ohne Angabe eigener oder fremder Untersuchungen angibt.

Die meisten Autoren möchten, da einige Publikationen auch vom bronchiolären Ursprung der Tumoren berichten, diesen nicht völlig ausschließen [Foulds 1975, Shimkin & Stoner 1975, = Ref, (9), Squire et al. 1978]. Kinoshita (1966) schließlich konnte bei seinen eigenen Untersuchungen an mit 4-Nitroquinolin behandelten Mäusen Hinweise für die bronchioläre Herkunft einiger Tumoren finden.

Eine gesicherte bronchioläre Herkunft gibt - neben Referenz (4), Amaral-Mendez - von den zitierten Referenzen nur noch Kanisawa [1974; = Ref. (7)] an, indem er als Ursprung für einen von ihm beobachteten Tumor die zilienlosen Zellen des Bronchialepithels, die sogenannten Clara-Zellen, nennt.

Einen ausführlichen Bericht über Tumoren, die von Clara-Zellen abstammen, geben Kauffman et al. (1979). Ihnen zufolge gehen mehr als die Hälfte der Adenome auf Clara-Zellen zurück. Sie halten es aufgrund struktureller Unterschiede der beiden Tumortypen (Clara-Zelladenome haben demnach vorwiegend papillären, Typ 2 Alveolarzelladenome dagegen soliden Aufbau) für möglich, diese durch lichtmikroskopische Untersuchungen voneinander zu unterscheiden. Heath et al. (1982) dagegen halten es für unmöglich, lichtmikroskopisch eine Unterscheidung zwischen Typ 2 Alveolar- und Clara-Zellen zu treffen und schlagen deshalb, da sie auch eine Unterscheidung in benigne und maligne ablehnen (s.o.), als Tumorbezeichnung "alveolär-bronchioläre Neoplasie" vor.

Darüber hinaus äußern Kauffman et al. (1979) unter Anführung der von anderen Autoren gemachten Beobachtung, daß nur papilläre Tumoren maligne werden die Vermutung, daß eventuell nur Clara-Zelladenome zu Karzinomen progredieren können.

Die von Kimura [1971; = Ref. (5)] festgestellte Progression von einem soliden über einen intermediären zu einem vorwiegend papillären Tumortyp wird von Kauffman et al. so interpretiert, daß es sich dabei auch um zwei voneinander unabhängig entstehende Tumortypen, die zu ihrer Entwicklung unterschiedliche Latenzzeiten benötigen, handeln könnte.

Theiss und Shimkin (1982) haben in einer zusammenfassenden Darstellung über Lungentumoren bei der Maus diese Unterscheidung von Clara-Zell- und Typ 2 Alveolarzelladenomen übernommen, hielten es jedoch aufgrund unzulänglicher Beweise zum damaligen Zeitpunkt nicht für möglich, eine Entscheidung über eventuell verschiedene maligne Potentiale dieser beiden Typen zu treffen.

Dagegen kommen Thaete et al. (1987) bei einer Untersuchung Urethan-induzierter Tumoren zu dem Ergebnis, daß Clara-Zell-Adenome als Ursprung für Adenokarzinome dominieren, während Typ 2 Pneumozyten-Adenome im Wachstum beschränkt seien.

Nur acht der insgesamt 58 unklassifizierten Beiträge machen Angaben über den zellulären Ursprung der Tumoren, zwei davon gehören zur Gruppe der Beiträge mit Tumorbeschreibung. Fünfmal wird die alveologene Herkunft der Adenome angegeben (einmal davon wird als Ursprungszelle der Adenome und Adenokarzinome die Typ B Zelle genannt); zweimal wird "alveolär-bronchiolär" als Erläuterung des Ursprungs von Adenomen und Karzinomen benutzt und nur einmal schließlich wird festgestellt, daß die Adenome je zur Hälfte von Typ 2 Alveolar- und Clara-Zellen abstammen (die Diagnose wurde hierbei nach einer lichtmikroskopischen Untersuchung gestellt).

Ward et al. (1985) berichten über immunozytochemische Untersuchungen, bei denen sie in spontanen und induzierten pulmonalen Tumoren zwar häufig das für Typ 2 Alveolarzellen charakteristische Surfactant Apoprotein (SAP), aber nie das für Clara-Zellen kennzeichnende Clara-Zell-Antigen (CCA) nachweisen konnten.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kommen Knutsen et al. (1986), die bei ihrer Untersuchung von Lungentumoren bei SENCAR-Mäusen zwei histologisch differierende Tumortypen - einen soliden, subpleural gelegenen und einen papillären, Atemwegs-nahen - fanden, die den von Kauffman et al. (1979) beschriebenen sehr gut entsprechen, zu dem Schluß, daß die Ursprungszelle für diese pulmonalen Tumoren umstritten bleibt.

Alles bisher Gesagte bezog sich nur auf den adenomatösen Lungentumor der Maus; daneben wird jedoch auch gelegentlich über das Auftreten anderer epithelialer Tumoren, v.a. von Plattenepithelkarzinomen, berichtet.

Von den zitierten Referenzen werden diese nur bei Referenz (1), Stewart, erwähnt. In drei der 58 Beiträge ohne Klassifikationsangabe wird über das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen berichtet; zwei dieser Arbeiten machen Angaben zur Herkunft (bronchogen), wobei sich bei einem dieser Beiträge diese Herkunftsangabe offenbar nur auf eines der diagnostizierten Plattenepithelkarzinome bezieht.

Allgemein gilt für diese Tumoren, daß sie bei unbehandelten Mäusen extrem selten auftreten (Stewart et al. 1979), und häufig wird darauf hingewiesen, daß sie sehr schwierig von Metaplasien zu unterscheiden seien (Stewart 1966 und 1975, Theiss & Shimkin 1982, Squire et al. 1978). Durch die Anwendung bestimmter Applikationsarten (z.B. intratracheale Injektion) können sie jedoch von vielen karzinogenen Substanzen leicht induziert werden (Foulds 1975, Murphy 1966, Nettesheim et al. 1971).

Daß von den untersuchten Beiträgen nur insgesamt vier angeben, Plattenepithelkarzinome bei Mäusen gefunden zu haben, mag damit zusammenhängen, daß die am weitaus häufigsten Arten der Applikation die orale und subcutane Verabreichung waren.

In der Literatur finden sich auch zum Ursprung dieser Tumoren unterschiedliche Angaben, als Möglichkeiten der Herkunft werden u.a. genannt: Die Alveolen oder terminalen Bronchiolen (Henry et al. 1981), alveologen (Ho et al. 1974), das Bronchialepithel oder fetales metaplastisches Plattenepithel in den Alveolen (Stewart et al. 1979). Nettesheim et al. (1971) schließlich finden es unmöglich, zu unterscheiden, ob die Plattenepithelkarzinome bronchogenen oder alveolär-bronchiolären Ursprungs sind.

4.4. Ratte, Lunge

30% der zu diesem Teilgebiet untersuchten Beiträge nennen eine Referenz für die Tumorklassifikation; nur bei "Maus, Leber" ist dieser Anteil mit 34% noch höher.

Insgesamt werden sieben Klassifikationsreferenzen angegeben, das ist, bezogen auf die Anzahl der klassifizierten Beiträge, die größte Zahl von Quellenangaben der vier Teilgebiete. Nur die Referenzen (3), Taylor & Nettesheim, (4), und Konishi et al. 1976, werden mehrmals - drei- bzw. zweimal - genannt und damit von 55,5% der klassifizierten Arbeiten zitiert.

Aber diese mehrmalige Nennung geht jeweils nur auf eine Autorengruppe zurück, an der - wie auch bei allen Arbeiten, die eine der übrigen Klassifikationsreferenzen zitieren - mindestens einer der Autoren der entsprechenden Referenz selber beteiligt ist. Es wird also zur Klassifikation ausnahmslos auf eigene frühere Arbeiten verwiesen und keine der zitierten Klassifikationen hat sich als Referenz durchsetzen können.

Betrachtet man die einzelnen Referenzen, so zeigt sich, daß bezüglich der Einteilung der Tumoren in verschiedene Gruppen und der gewählten Tumorbezeichnungen eine sehr große Übereinstimmung besteht : Daher läßt sich, obwohl nur die Referenzen (4) und (7), Boorman, eine Beschreibung aller genannten Tumortypen vornehmen, vermuten, daß die anderen Referenzen mit den gleichen Bezeichnungen auch morphologisch übereinstimmende Tumoren meinen.

Auch die Arbeit, die sich auf Referenz (2), Bürkle, bezieht - die einzige Referenz, die nicht berücksichtigt werden konnte - nimmt eine Einteilung der gefundenen Tumoren in Adenome, Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome vor, was einen Hinweis darauf gibt, daß wahrscheinlich auch in Referenz (2) diese Unterscheidung getroffen wird.

Auch bei den Beiträgen, die keine Referenz angeben, ist diese Einteilung die häufigste:

So geben vier der sechs Arbeiten mit Tumorbeschreibung an, Adenome, (Adeno-)Karzinome und Plattenepithelkarzinome gefunden zu haben, und nur in einer einzigen Arbeit wird keine dieser Bezeichnungen benutzt (Nr.91: alveolär-bronchioläre Neoplasie).

Offenbar hat sich hier in der Praxis ein bestimmtes Klassifikationsschema durchgesetzt, ohne daß dabei auf eine konkrete Quelle Bezug genommen wird.

Bezüglich der Histogenese gibt es aber, wie bei den Lungentumoren der Maus, durchaus unterschiedliche Meinungen:

So vermutet Boorman [Ref. (7)], unter Hinweis auf elektronenmikroskopische Untersuchungen, daß die bronchiolär/alveolären Adenome und Karzinome von Typ 2 Pneumozyten abstammen, die von ihm gewählte Bezeichnung (bronchiolär/alveolär) läßt jedoch darauf schließen, daß es für ihn darüber keine endgültige Sicherheit gibt.

Taylor und Nettesheim [Ref. (3)] sprechen von "alveologen" Adenomen, womit sie auf den von ihnen angenommenen Ursprung hinweisen und Konishi et al. [Ref. (4)] weisen darauf hin, daß für die pulmonalen Tumoren der Maus aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen die Herkunft von Typ B Alveolarzellen vermutet wird, was ein Hinweis dafür ist, daß sie bei der Ratte die gleiche Histogenese in Erwägung ziehen. In einer späteren Veröffentlichung führen Konishi et al. (1978) auch die Ergebnisse von elektronenmikroskopischen Untersuchungen bei der Ratte als Beweis für die Herkunft von Adenomen und Adenokarzinomen von Typ B Alveolarzellen an, schließen aber nicht aus, daß es auch Adenokarzinome gibt, die - ebenso wie die Plattenepithelkarzinome - bronchogener Herkunft sind.

Widersprüchlicher werden die Angaben zur vermuteten Herkunft der Plattenepithelkarzinome (bzw. -tumoren):

Nach Boorman [Ref. (7)] stammen sie eindeutig von anderen Zellen als die bronchiolär/alveolären Tumoren, nämlich vom Bronchialepithel, ab. Tumoren, die sowohl adenomatöse als auch squamöse Areale enthalten, rechnet er jedoch den bronchiolär/alveolären Tumoren zu und bezeichnet nur solche

Tumoren als Plattenepithelkarzinome, die ausschließlich aus squamösen Zellen bestehen.

Lijinsky et al. [Ref. (1)], berichten, daß zumindest eines der von ihnen beobachteten Plattenepithelkarzinome von Bronchiektasien ausging.

Taylor und Nettesheim [Ref. (3)] dagegen kommen aufgrund ihrer lichtmikroskopischen Untersuchungen zu dem Schluß, daß Plattenepitheltumoren aus terminalen Bronchiolen und Alveolen hervorgehen.

Nach Pour et al. (1976) scheinen die von ihnen als Epidermoidkarzinome bezeichneten Tumoren von Epithelzellen aus jedem Abschnitt des Respirationstraktes (einschließlich der Alveolen) abstammen zu können, auch eine Herkunft von ursprünglich adenomatösen Tumoren, die eine sekundäre Metaplasie durchmachten, ist ihnen zufolge möglich.

Auch Adenokarzinome können Pour et al. (1976) zufolge auf jeder Stufe des Respirationstraktes entstehen und für Adenome gibt es die Möglichkeit, von "einem oder mehreren Typen von respiratorischem, alveolärem oder Bronchialdrüsen-Epithel" gebildet zu werden, wobei bei alveolärer Herkunft die Typ 2 Pneumozyten als Ausgangszellen genannt werden.

Von den untersuchten Arbeiten, die keine Quelle für die Tumorklassifikation nennen, machen nur vier Angaben über die mögliche zelluläre Herkunft der Tumoren, dabei wird dreimal alveolär/bronchiolärer Ursprung (für Adenome u./o. Karzinome bzw. "Neoplasien") angegeben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die vorwiegende Vermutung zur Histogenese der epithelialen Lungentumoren der Ratte dahingeht, daß Adenome/(Adeno-)Karzinome alveolären (wahrscheinlich von Typ 2 Alveolarzellen) Ursprungs und Plattenepithelkarzinome bronchogener Herkunft sind.

Nach Boorman [Ref. (7)] wurden bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung bronchiolär/alveolärer Tumoren der Ratte weder Clara-Zellen (im Gegensatz zur Maus), noch APUD-Zellen gefunden.

In einem der untersuchten Beiträge (Nr. 194) wird aber von einem "Lungentumor vom Carcinoid-Typ" berichtet.

Wie bei der Maus , so gibt es auch hier keine abschließende Klarheit. Diese Differenzen ändern aber nichts daran, daß über die Klassifikation der Tumoren generell ein gutes Einvernehmen besteht.

4.5. Vergleich der Problematik der Tumorklassifikation der vier Teilgebiete und ihrer Relevanz für die Karzinogenitätsprüfung von Stoffen

Für die hepatozellulären Tumoren bzw. epithelialen Lungentumoren von Maus und Ratte werden in den untersuchten Veröffentlichungen eine Vielzahl von Referenzen für die Tumorklassifikation genannt.

Nur bei "Ratte, Leber" wird ein zitiertes Klassifikationssystem [Ref. (10), ILAR, und (7), Squire & Levitt, für "Ratte, Leber" werden wegen ihrer großen Übereinstimmung als eine Klassifikation betrachtet] von verschiedenen Arbeitsgruppen deutlich bevorzugt und auch vom Überwiegenden Teil der Beiträge, die keine Referenz nennen, angewendet.

Bei "Ratte, Lunge" gibt es zwar keine konkrete Quelle, die häufiger genannt wird, aber de facto wird von allen zitierten Referenzen die gleiche Klassifikation angegeben und auch von den meisten untersuchten Arbeiten benutzt.

Während also sowohl bei den Leber- als auch bei den Lungentumoren der Ratte von einer gewissen Einheitlichkeit der benutzten Tumorklassifikationen gesprochen werden kann, ist die Situation bei der Maus weitaus unübersichtlicher: keine der zitierten Klassifikationsreferenzen hat sich durchsetzen können und auch die von den Arbeiten, die sich auf keine Referenzen beziehen, vorgenommenen Einteilungen sind, obwohl sich ansatzweise eine gewisse Bevorzugung erkennen läßt - bei der Leber ist so z.B. ein Trend hin zu einer differenzierteren Unterteilung, die an die verschiedenen Stufen der Progression der Lebertumoren bei der Ratte angelehnt ist, zu erkennen; bei der Lunge dagegen wird überhaupt nur selten eine Einteilung der Tumoren vorgenommen, meist wird ausschließlich von Adenomen gesprochen - sehr viel divergierender als bei der Ratte.

Diese Unterschiede zwischen Maus und Ratte würden nicht weiter verwundern, wenn die betreffenden Tumoren dieser beiden Spezies sich deutlich voneinander unterscheiden würden. Es wird jedoch häufig auf die morphologische Übereinstimmung zwischen den hepatozellulären Tumoren (Squire 1984, Ward

1984, Farber 1987, Scarpelli 1988) und auch den alveolär-bronchiolären Lungentumoren (Stewart 1975, Squire et al. 1978) von Maus und Ratte hingewiesen.

Allerdings ist bisher nicht über das Vorkommen von Clara-Zell-Tumoren bei der Ratte berichtet worden [Boorman, Ref. (7), "Ratte, Lunge"].

Wie in den vorangegangenen Abschnitten bereits mehrfach erwähnt, ist jedoch die morphologische Erscheinung der Tumoren kaum ein Punkt, der zu Differenzen bei der Klassifizierung führt; Unterschiede in der Einteilung und Benennung von Tumoren, die anerkanntermaßen von gleichen Geweben ausgehen und die gleiche Morphologie besitzen, haben ihre Ursache meist in unterschiedlichen Ansichten über das zu erwartende biologische Verhalten, die Möglichkeit einer progredienten Entwicklung oder auch - bei den Lungentumoren - die Histogenese. Diese unterschiedlichen Ansichten führen dann möglicherweise zu differierenden toxikologischen Bewertungen (z.B. ob die Induktion eines Tumors mit maligner Potenz ausreicht, um die induzierende Substanz als Karzinogen zu bezeichnen).

Doch obwohl diese Punkte auch bei den Tumoren der Ratte keineswegs eindeutig geklärt sind (Ward 1984, Squire 1984, Pour et al. 1976) werden sie bei dieser Spezies längst nicht so heftig und kontrovers diskutiert wie bei der Maus, wo eine vorherrschende oder generell akzeptierte Meinung zu diesen Fragen gar nicht feststellbar ist.

Gerade bei der Maus müßten daher weitere Bemühungen, zu übereinstimmenden Beurteilungen zu kommen, unternommen werden. Vielleicht scheiterten alle diesbezüglichen bisherigen Anstrengungen auch nur deshalb, weil mit der Ratte ein Versuchstier zur Verfügung steht, über dessen Aussagekraft bei der Durchführung von Karzinogenitätsversuchen keine Zweifel bestehen, so daß nicht unbedingt auf die Maus zurückgegriffen werden muß.

Dieser Unterschied bei der Einigkeit über die Beurteilung der Tumoren von Maus und Ratte wirkt sich auf die Einschätzung, wie geeignet diese Spezies für die Durchführung von Karzinogenitätstests sind, aus.

Wie Squire (1984) in einem Beitrag zur Relevanz der Lebertumoren der Maus für die Voraussage der Karzinogenität eines Stoffes für den Menschen berichtet, kommt es oft zu einer Vermischung zweier grundlegender Fragen:

- 1) Sind die hepatischen Veränderungen tatsächlich Neoplasien;
- 2) Ist die Induktion dieser Veränderungen von Bedeutung für ein potentielles menschliches Risiko?

Nach Squire kann eine ablehnende Haltung der zweiten Frage gegenüber dabei ein Verneinen der ersten Frage - und sei es aus taktischen Gründen, um die Argumentation für die Ablehnung der zweiten Frage zu erleichtern - mit sich bringen.

Anstelle der Frage nach der neoplastischen Natur könnte aber auch die Frage nach der Dignität eines Tumors stehen, die genauso mit der zweiten Frage verknüpft ist.

So begründet z.B. Boorman [Ref. (7), "Ratte, Lunge"] seine Unterscheidung von bronchiolär/alveolären Adenomen und Karzinomen damit, daß eine solche Einteilung in klassische Kategorien eine vernünftigere Beurteilung des potentiellen Risikos einer Substanz erlauben könnte.

Ähnlich argumentiert Butler (1971), wenn er dafür plädiert, daß "aus der Sicht der öffentlichen Gesundheit" zwischen solchen Chemikalien unterschieden werden müßte, die nur benigne Neoplasien bei einer Spezies (z.B. der Maus) induzieren und solchen, die eindeutige Karzinome bei der Maus oder einer anderen Spezies erzeugen. Eine Chemikalie könne kaum als Karzinogen bezeichnet werden, wenn sie nicht Karzinome hervorrufe.

Zwar deckt sich diese Auffassung mit der Definition von "krebserzeugend", wie sie in der ChemG GefährlichkeitsmerkmaleV (vgl.S. 1) angegeben wird, aber der Begriff der Karzinogenität wird durchaus auch anders definiert und unterliegt einem Wandel (Ward & Reznik 1983).

So sind nach der von Hecker (1976) im Auftrag des "Committee on International Colloborative Activities" (CICA) der UICQ formulierten Definition unter Karzinogenen Stoffe zu verstehen, die die Entstehung von Neoplasien verursachen, deren Herkunft, Natur und Identität zweifelsfrei geklärt sind.

Ward und Reznik (1983) nennen eine ganze Reihe von Gründen, warum Chemikalien, die "benigne" Neoplasien bei Nagern erzeugen, für den Menschen karzinogen sein könnten, und auch nach Ansicht einer von vier US-Behörden eingesetzten Arbeitsgruppe (Interagency Regulatory Liaison Group, IRLG 1979) genügt die Induktion benigner Neoplasien, selbst wenn diese erwiesenermaßen permanent gutartig bleiben, um die Karzinogenität eines Stoffes zu demonstrieren, falls keine definitiven Beweise dafür vorliegen, daß die Substanz keine malignen Neoplasien erzeugen kann.

Nach Überzeugung der IRLG (1979) sowie von Ward und Reznik (1983) sollen alle Stadien einer Tumorentwicklung, von den frühesten atypischen hyperplastischen Veränderungen bis hin zu eindeutig malignen Formen, bei der Auswertung eines Tierversuchs zur Karzinogenitätsprüfung zusammen gewertet werden, da die Feststellung der verschiedenen Entwicklungsstadien eigentlich nur im Rahmen der klinischen Pathologie zur Prognosestellung für einen Patienten, aber nicht zur Feststellung der Karzinogenität wichtig sei.

Dieses Zusammenzählen der verschieden weit fortgeschrittenen Stadien setzt aber die Akzeptierung der progredienten Tumorentwicklung voraus und diese ist eben besonders bei den Tumoren der Maus sehr oft nicht oder nur mit Einschränkungen gegeben, wie in den entsprechenden Kapiteln dargelegt wurde.

Um die Relevanz der Induktion von Lebertumoren bei Mäusen für die Feststellung der Karzinogenität eines Stoffes zu überprüfen, wurde untersucht, wie gut die Fähigkeit von Chemikalien, hepatozelluläre Tumoren bei Mäusen zu induzieren, mit der Erzeugung anderer Tumoren bei Mäusen bzw. der Induktion von Leber- und/oder anderen Tumoren bei anderen Spezies korreliert (Grasso & Crampton 1972, Tomatis et al. 1973, Ward et al. 1979).

Die aus diesen Vergleichen gezogenen Schlußfolgerungen sind jedoch unterschiedlich:

Während Ward et al. (1979) und Tomatis et al. (1973) zu dem Ergebnis kommen, daß die Induktion hepatozellulärer Tumoren bei der Maus ein wichtiger Faktor bei der Karzinogenitätsüberprüfung sei, der durchaus mit der Induktion von Tumoren in anderen Organsystemen und bei anderen Tierarten vergleichbar sei, glauben Grasso & Crampton (1972), daß andere Beweise nötig seien, wenn der Verdacht der Karzinogenität aufgrund der Induktion dieses Tumortyps ernsthaft erwogen werden sollte, da von der Karzinogenapplikation unabhängige Faktoren (wie Geschlecht oder Keimfreiheit der Haltung) einen großen Einfluß auf die Tumorinduktion hätten.

Neben den ungeklärten Aspekten der Progression und Dignität von Tumoren der Maus ist es auch die in einigen Stämmen beobachtete hohe spontane Tumorrates, die Zweifel an der Eignung dieser Spezies für die Durchführung von Karzinogenitätsüberprüfungen hervorruft (Grasso & Crampton 1972, Squire 1984, Scarpelli 1988).

Tatsächlich besteht bei hoher spontaner Tumorrates eine größere Gefahr falsch-positiver Testergebnisse (Fears et al. 1977), was zu dem Vorschlag führte, Substanzen, die normalerweise selten auftretende Tumoren erzeugen, anders zu beurteilen als solche, die Tumoren in Organen mit hoher spontaner Tumorrates induzieren (Squire 1984).

Andererseits gilt aber neben der Erhöhung der Tumorzinzidenz auch eine erhöhte Multiplizität und die Verkürzung der Latenzzeit bis zum Auftreten der Tumoren als positives Ergebnis eines Karzinogenitätsversuchs (Ward & Reznik 1983, IRLG 1979), und diese Parameter sind auch bei hoher spontaner Tumorrates gut feststellbar.

Über die Konsequenzen, die die Ergebnisse einer Karzinogenitätsprüfung für die Zulassung oder das Verbot chemischer Substanzen haben, ist die Arbeit des Pathologen darüber hinaus mit juristischen Entscheidungen verknüpft (Stewart 1975).

Ward und Reznik (1983) zufolge sind die Entwicklungen in der Nagerpathologie in den Vereinigten Staaten teilweise von den Anforderungen, die die zuständigen US-Behörden für die durchzuführenden Versuche zur Sicherheitsüberprüfung von Chemikalien stellen, abhängig. Dies gilt dementsprechend auch für andere Staaten, was zu von Land zu Land unterschiedlichen Schwerpunkten der Forschung führen kann. So wurden z.B. in den USA positive Ergebnisse in einem einzigen Tierversuch als ausreichend für die Einstufung einer Substanz als Karzinogen angesehen, während die britische Health and Safety Executive stets zwei positive Experimente mit verschiedenen Spezies für nötig hielt, um auch nur von einem Verdacht auf Karzinogenität zu sprechen (Brickman et al. 1985). Besonders umstrittenen Tumoren, wie z.B. den Lebertumoren der Maus, kommt in diesem Beispiel in den USA eine wesentlich größere Bedeutung zu als in Großbritannien, was sicher Auswirkungen auf die Intensität, mit der sich die Wissenschaft um diese Tumoren kümmert, haben wird, was aber auch die strittigen Fragen besonders in den Vordergrund stellen wird.

Die widersprüchlichen Urteile der Experten auf dem Gebiet der Pathologie stellen Juristen und Beamte, die sich mit der Zulassung chemischer Stoffe befassen, jedoch vor fast unlösbare Schwierigkeiten (Stewart 1975).

Diese Widersprüche führten schließlich sogar dazu, daß die mit großer Konsequenz durchgeführte Politik der amerikanischen Behörden, im Rahmen derer schon ein einziger positiver Karzinogenitätsversuch zum Verbot eines Stoffes ausreichte (siehe oben), in einer Flut von Prozessen steckenblieb (Brickman et al. 1985).

Somit hängen aber auch umgekehrt die gesetzlichen Bestimmungen und ihre Ausführungen vom jeweiligen Wissensstand der Forschung ab, da Wissenschaftler als Experten beim Gesetzgebungs- und Zulassungsverfahren gehört werden.

Diese Auswirkungen auf die Kontrolle chemischer Substanzen, die im täglichen Leben der Menschen eine große Rolle spielen, sind es, die die Kontroverse um die Klassifikation von Tumoren der Labortiere in einen Rahmen stellt, der weit über die rein wissenschaftliche Diskussion hinausgeht.

5. Zusammenfassung

Aus toxikologischen Zeitschriften der Jahre 1972 bis 1986 wurden 203 Artikel ausgewählt, in denen über chemisch induzierte hepatozelluläre Tumoren oder epitheliale Lungentumoren bei Mäusen oder Ratten berichtet wurde. Da sich mehrere dieser Veröffentlichungen mit Maus und Ratte und /oder Leber- und Lungentumoren beschäftigen, ergab sich eine Gesamtzahl von 250 untersuchten Beiträgen.

Diese wurden auf die verwendeten Tumorbezeichnungen, eventuelle Angaben von Referenzen zur benutzten Klassifikation, Beschreibungen der gefundenen Tumoren und die Angaben zur pathologisch-histologischen Untersuchung und Metastasierung hin untersucht.

Die zitierten Referenzen wurden miteinander und mit den von der International Agency for Research on Cancer (IARC) und dem International Life Sciences Institute (ILSI) publizierten Klassifikationsvorschlägen verglichen.

Bei den Referenzen zur Klassifikation hepatozellulärer Tumoren der Maus zeigt sich eine besondere Vielfalt von Tumorbezeichnungen, die anhand übereinstimmender Beschreibungen aber gut miteinander vergleichbar sind. Es lassen sich drei Gruppen von Referenzen unterscheiden:

1. Solche, die sich alle auf eine Klassifikation beziehen und die eine Unterteilung in zwei Tumortypen (a und b) vornehmen;
2. Solche, die eine weitere Differenzierung vornehmen und präneoplastische Veränderungen und verschiedene Karzinomformen in die Klassifikation einbeziehen;
3. Eine Referenz, die eher dazu neigt, alle hepatozellulären neoplastischen Veränderungen unter dem Begriff "Hepatom" zusammenzufassen.

Trotz der Übereinstimmung der morphologischen Beschreibungen bestehen aber große Differenzen bei der Beurteilung des biologischen Verhaltens dieser Tumoren, besonders auch innerhalb der ersten Gruppe.

Keine Referenz hat sich durchsetzen können. Die von den Beiträgen, die keine Quelle zur verwendeten Klassifikation angeben, benutzten Tumorbezeichnungen stimmen weitgehend mit den von der zweiten der oben genannten Gruppen angegebenen überein. Die vielfältigen Benennungen werden auf die unterschiedlichen Interpretationen der Natur der hepatozellulären Tumoren der Maus zurückgeführt.

Bei den Leberzelltumoren der Ratte hat sich in jüngerer Zeit eine Klassifikation, die von den beiden am häufigsten zitierten Referenzen vorgestellt wird, durchgesetzt. Diese Quellen führen die Bezeichnung "neoplastischer Knoten" für die morphologisch benignen Tumoren ein, da ihrer Meinung nach das Vorkommen endgültig benigner Leberzelltumoren nicht erwiesen ist. Anhand der Benutzung dieser Bezeichnung zeigt sich, daß sich in letzter Zeit auch viele der Beiträge, die keine Referenz zur Klassifikation nennen, an dieser Einteilung orientieren. Daß sich dieser Klassifikationsvorschlag durchsetzen konnte, wird darauf zurückgeführt, daß über die progressive Entwicklung der hepatozellulären Tumoren bei der Ratte generell ein gutes Einvernehmen besteht.

Bei den Referenzen zur Klassifikation epithelialer Lungentumoren der Maus überwiegen die, die eine Unterscheidung in Adenome und (Adeno)karzinome vornehmen, wobei angegeben wird, daß die Adenome die überwiegende Mehrzahl der Lungentumoren stellen. Definitive Unterscheidungsmerkmale werden aber kaum genannt. Nur eine Referenz bezeichnet generell alle diese Tumoren als Karzinome. Alle diese Referenzen gehen von einem überwiegend alveolären Ursprung der Tumoren aus. Nur eine der zitierten Referenzen nimmt eine grundlegende Unterscheidung nach Tumoren alveolärer und bronchiolärer Herkunft vor. Bei den Beiträgen, die keine Quelle zur Klassifikation zitieren, überwiegen die, die alle gefundenen Tumoren als Adenome bezeichnen. Dies kann auf die oben genannte Meinung, daß die große Mehrzahl der Tumoren Adenome seien, zurückzuführen sein, kann aber auch damit zusammen-

hängen, daß häufig die Diagnose per Tumorzählung erfolgt.

Von den zitierten Referenzen zur Klassifikation epithelialer Lungentumoren der Ratte geben nur zwei Beschreibungen verschiedener Tumorarten. Alle Referenzen wenden die gleiche Einteilung der Tumoren an und benutzen fast identische Tumorbezeichnungen. Alle werden aber auch nur von den Autoren selbst zitiert. Auch die Bezeichnungen, die von den Arbeiten angegeben werden, die keine Quelle zitieren, stimmen gut mit den in den Referenzen benutzten überein.

Abschließend wird festgestellt, daß die Klassifikation sowohl der Leberzell- als auch der Lungentumoren bei der Ratte sehr viel weniger strittig ist als bei der Maus. Besonders die hepatozellulären Tumoren der Maus, und dabei besonders ihre Signifikanz für die Bewertung von Karzinogenitätsversuchen, werden sehr kontrovers beurteilt. Differierende Benennungen können großen Einfluß auf die Ergebnisse von Tests zu Überprüfung chemischer Substanzen auf ihre karzinogene Wirkung haben, was der Klassifizierung dieser Tumoren eine besondere Bedeutung zukommen läßt.

6. Summary:

The practice of tumor classification in toxicologic literature demonstrated by the example of liver and lung tumors of the mouse and rat

From toxicologic literature of the years 1972 to 1986, 203 papers were chosen reporting about chemically induced hepatocellular tumors or epithelial lung tumors in mice or rats. As some articles concerned mouse and rat and/or liver and lung there was a total number of 250 contributions.

All these contributions were checked for cited references for tumor classification, tumor designations and descriptions, indications of pathological-histological examinations and metastases. Quoted references were compared with each other and with classifications recommended by the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the International Life Sciences Institute (ILSI).

References for the classification of hepatocellular tumors in mice show a great variety in tumor designations but the descriptions given are easily comparable. Three distinct groups of references can be distinguished:

1. Those appealing to one classification and dividing tumors into type a and b;
2. Those giving a more differentiated classification including preneoplastic lesions and varying types of carcimoma;
3. One reference preferring the term "hepatoma" to describe all the different neoplastic changes.

In spite of consistent descriptions there are great differences in evaluating the biological behaviour of these tumors, especially within the first group.

None of the cited references has been generally accepted. Designations used by those papers not quoting a reference are predominantly corresponding with those given by the second of the above mentioned groups.

The diversity of designations can be explained by the dif-

ferent interpretations concerning the nature of hepatocellular tumors in mice.

In hepatocellular tumors of the rat, one classification which is presented by the two most frequently cited references has recently been widely accepted. This can be shown by the use of the term "neoplastic nodule" that has been introduced by this classification. This term has been chosen because according to the two references there is no proof for the existence of end-stage benign hepatocellular tumors in rats.

This proposal could be accepted as there is almost no doubt about the progression of liver cell tumors in the rat.

Most cited references divide epithelial lung tumors in mice into adenoma and (adeno-)carcinoma but definite features for differentiation are scarcely given. Adenomas are said to be the vast majority of lung tumors. Only one reference designates all tumors as carcinomas. All of these references assume a predominantly alveolar origin of tumors whereas another cited reference separates tumors according to alveolar and bronchiolar origin. Most of those contributions not quoting a classification designate all tumors as adenomas. Perhaps this is connected with the above mentioned opinion that most lung tumors are adenomas. But another possible explanation is the diagnostic procedure as often diagnosis is done by tumor counting.

Only two of the cited references for the classification of epithelial lung tumors in rats describe different types of tumors. All references use the same classification and almost identical designations. But all are only cited by the authors themselves. Also the designations given by those articles not referring to one of the cited classifications correspond with those used in the references.

Classification of liver cell tumors and lung tumors is discussed much more controversially in the mouse than in the rat. Especially hepatocellular tumors in mice and their significance for the evaluation of carcinogenicity tests are a matter of controversial debate. As differences in tumor designation can dramatically influence the result of carcinogenicity tests, classification of these tumors is an extremely important subject.

7. Literaturverzeichnis

AMATO, D.A. u. LAGAKOS, S.W. (1988):

Analysis of agreement among findings of pathologists in ED 01 experiment.

J. Natl. Cancer Inst. 80, 919-925

BANNASCH, P., ZERBAN, H. u. HACKER, H.J. (1985):

Foci of altered hepatocytes, rat

in: T.C. JONES, U. MOHR u. R.D. HUNT (Hrsg.): Monographs on pathology of laboratory animals. Digestive system. Springer-Verlag, Berlin u. Heidelberg, S. 10-31

BEVERIDGE, W.I. u. SOBIN, L.H. (Hrsg.) (1974 und 1976): International histological classification of tumours of domestic animals, Parts 1 and 2.

Bull. WHO 50, 1-142 und 53, 137-304

BRICKMAN, R., JASANOFF, S. u. ILGEN, T. (1985):

Controlling chemicals - The politics of regulation in Europe and the United States.

Cornell University Press, Ithaca, N.Y.

BROOKS, P.N. u. ROE, F.J.C. (1985):

Hepatocellular adenoma, liver, rat

in: T.C. JONES, U. MOHR u. R.D. HUNT (Hrsg.): Monographs on pathology of laboratory animals. Digestive system. Springer-Verlag, Berlin u. Heidelberg, S. 47-52

BUTLER, W.H. (1971):

Pathology of liver cancer in experimental animals

in: Liver cancer.

IARC scientific publ. No. 1, Lyon, S. 30-41

DEERBERG, F., PITTERMANN, W. u. RAPP, K. (1974):

Der Lungentumor der Maus: ein progressiver Tumor.

Vet. Pathol. 11, 430-441

FAENSEN, J. (1983):

Beschreibung von Tierversuchen - Eine Untersuchung der Wissenschaftlichen Literatur am Beispiel der Ratte. Berlin, Freie Universität, Dissertation, Fachbereich Veterinärmedizin

FARBER, E. (1976):

The pathology of experimental liver cell cancer

in: H.M. CAMERON, D.A. LINSELL u. G.P. WARWICK (Hrsg.): Liver cell cancer.

Elsevier, Amsterdam, S. 243-277

FARBER, E. (1987):

Pathogenesis of experimental liver cancer: Comparison with humans.

Arch. Toxicol. (Suppl.) 10, 281-288

FEARS, T.R., TARONE, R.E. u. CHU, K.C. (1977):
False-positive and false-negative rates for
carcinogenicity screens.
Cancer Res. 37, 1941-1945

FOULDS, L. (1975):
Neoplastic development, Vol. 2
Academic Press, London

FRITH, C.H., BAETCKE, K.P., NELSON, C.J. u. SCHIEFERSTEIN,
G. (1980):
Sequential morphogenesis of liver tumors in mice given
benzidine dihydrochloride.
Europ. J. Cancer 16, 1205-1216

GELLATLY, J.B.M. (1975):
The natural history of hepatic parenchymal nodule
formation in a colony of C57BL mice with reference to the
effect of diet
in: W.H. BUTLER u. P.M. NEWBERNE (Hrsg.): Mouse hepatic
neoplasia.
Elsevier, Amsterdam, S. 77-109

GRASSO, P. u. CRAMPTON, R.F. (1972):
The value of the mouse in carcinogenicity testing.
Food Cosmet. Toxicol. 10, 418-426

HEATH, J.E., FRITH, C.H. u. WANG, P.M. (1982):
A morphologic classification and incidence of
alveolar-bronchiolar neoplasms in BALB/c female mice.
Lab. Anim. Sci. 32, 638-647

HECKER, E. (1976):
Definitions and terminology in cancer (tumor) etiology. An
analysis aiming at proposals for a current internationally
standardized terminology.
Gann 67, 471-481

HENRY, C.H., BILLUPS, L.H., AVERY, M.D., RHUDE, T.H.,
DANSIE, D.R., LOPEZ, A., SASS, B., WHITMERE, L.E. u. KOURI,
R.E. (1981):
Lung cancer model system using 3-Methylcholanthrene in
inbred strains of mice.
Cancer Res. 41, 5027-5032

HIGGINSON, J. (1979):
Foreword
in: V.S. TURUSOV (Hrsg.): Pathology of tumours in
laboratory animals, Vol. 2. Tumours of the mouse.
IARC, Lyon, S. IX

HO, W., WILCOX, K. u. FURST, A. (1974):
Pulmonary carcinogenesis by two aryl hydrocarbons on three
mouse strains
in: E. KARBE u. J.F. PARK (Hrsg.): Experimental lung
cancer.
Springer-Verlag, Berlin, S. 62-71

HOLLANDER, C.F., BOORMAN, G.A. u. ZURCHER, C. (1973):
Classification of malignant tumours in rodents
in: L.SEVERI (Hrsg.): Multiple primary malignant tumours.
Division of Cancer Research, Perugia, S. 279-289

HOMBURGER, F. (1983):
In vivo testing in the study of toxicity and safety
evaluation
in: F. HOMBURGER, J.A. HAYES u. E.W. PELIKAN (Hrsg.): A
guide to general toxicology.
Verlag Karger, Basel, S. 268-293

INTERAGENCY REGULATORY LIAISON GROUP (IRLG) (1979):
Scientific bases for identification of potential
carcinogens and estimation of risks.
J. Natl. Cancer Inst. 63, 241-269

JONES, T.C., MOHR, U. u. HUNT, R.D. (Hrsg.):
Monographs on pathology of laboratory animals.
Endocrine system (1983)
Respiratory system (1985)
Urinary system (1986)
Genital system (1987)
Nervous system (1988)
Springer-Verlag, Berlin u. Heidelberg

KAUFFMAN, S.L., ALEXANDER, L. u. SASS, L. (1979):
Histologic and ultrastructural features of the Clara-Cell
adenoma of the mouse lung.
Lab. Invest. 40, 708-716

KAUFMANN, S.L. u. SATO, T. (1985):
Alveolar Type II Cell adenoma, lung, mouse and bronchiolar
adenoma, lung, mouse
in: T.C. JONES, U. MOHR u. R.D. HUNT (Hrsg.): Monographs
on pathology of laboratory animals. Respiratory system.
Springer-Verlag, Berlin u. Heidelberg, S.102-111

KINOSITA, R. (1966):
Experimental lung tumors in animals.
in: L. SEVERI (Hrsg.): Lung tumours in animals.
Division of Cancer Research, Perugia, S. 59-84

KIPPELS, K. u. TÖPNER, W. (1982):
Das Chemikaliengesetz und seine Rechtsverordnungen -
Materialien.
Deutscher Fachschriftenverlag, Wiesbaden

KNUTSEN, G.L., KOVATCH, R.M. u. ROBINSON, M. (1986):
Gross and mikroskopische lesions in the female SENCAR mouse
skin and lung in tumor initiation and promotion studies.
Environ. Health Perspect. 68, 91-104

KONISHI, Y. KONDO, H., DENDA, A., TAKAHASHI, S. u. INUI, S. (1978):

Lung carcinomas induced by oral administration of
N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine in rats
in: L. SEVERI (Hrsg.): Tumours of the early life in man
and animals.
Division of Cancer Research, Perugia, S. 637-649

MARONPOT, R.R., HASEMAN, J.K., BOORMAN, G.A., EUSTIS, S.E., RAO, G.N. u. HUFF, J.E. (1987):
Liver lesions in B6C3F1 mice: The National Toxicology
Program, experience and positions.
Arch. Toxicol. (Suppl.) 10, 10-26

MURPHY, E.D. (1966):

Characteristic tumors
in: E.L. GREEN (Hrsg.): Biology of the laboratory mouse,
2. Auflage.
Mc-Graw Hill, New York, S. 521-562

NETTESHEIM, P. u. HAMMONS, A.S. (1971):

Induction of squamous cell carcinoma in the respiratory
tract of mice.
J. Natl. Cancer Inst. 47, 697-701

NEWBERNE, P.M. u. MC CONNELL, R.G. (1982):

Neoplasms of the digestive system; Liver
in: H.L. FOSTER, P.L. SMALL u. J.G. FOX (Hrsg.): The mouse
in biomedical research, Vol. 4.
Academic Press, New York, S. 490-498

NEWBERNE, P.M. u. WOGAN, G.N. (1968):

Sequential morphologic changes in Aflatoxin B1
carcinogenesis in the rat.
Cancer Res. 28, 770-781

POPP, J.A. (1985):

Hepatocellular carcinoma, liver, rat
in: T.C. JONES, U. MOHR u. R.D. HUNT (Hrsg.): Monographs
on pathology of laboratory animals. Digestive system.
Springer-Verlag, Berlin u. Heidelberg, S. 39-46

POUR, P., STANTON, M.F., KUSCHNER, M., LASKIN, S. u. SHABAD, L.M. (1976):

Tumours of the respiratory tract
in: V.S. TURUSOV (Hrsg.): Pathology of tumours in
laboratory animals, Vol. 1, Tumours of the rat, Part 2.
IARC, Lyon, S. 1-21

REHBINDER, E., KAYSER, D. u. KLEIN, H. (1985):
Chemikaliengesetz, Kommentar und Rechtsvorschriften zum
Chemikalienrecht.
Verlag Müller, Heidelberg

REUBER, M.D. (1975):
Histogenesis of hyperplasia and carcinomas of the liver
arising around central veins in mice ingesting chlorinated
hydrocarbons.

Path. Microbiol. 43, 287-289

zitiert nach:

FRITH, C.H. u. WARD, J.M. (1980):

A morphologic classification of proliferative and neoplastic
hepatic lesions in mice.

J. Environ. Pathol. Toxicol. 3, 329-351

RUEBNER, B.H., GERSWIN, M.E., FRENCH, S.W., MEIERHENRY,
E., DUNN, P. u. HSIEH, L.S. (1984):

Mouse hepatic neoplasia: Differences among strains and
carcinogens

in: J.A. POPP (Hrsg.): Mouse liver neoplasia - current
perspectives.

Hemisphere Publishing Co., Washington, S. 115-143

SANDER, A. u. KÖBNER, H.E. (1987):

Arzneimittelrecht, Kommentar für die juristische und
pharmazeutische Praxis zum neuen Gesetz über den Verkehr
mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) sowie mit
Betäubungsmitteln (BtMG).

Loseblattsammlung, Verlag Kohlhammer, Köln, Stand 14. Lie-
ferung, Sept. 1987

SCARPELLI, D.G. (1988):

Comparative histopathology of the development of selected
neoplasms of the liver, pancreas, and urinary bladder in
rodents.

Environ. Health Perspect. 77, 83-92

SCHAUER, A. u. KUNZE, E. (1976):

Tumours of the liver

in: V.S. TURUSOV (Hrsg.): Pathology of tumours in
laboratory animals, Vol. 1, Tumours of the rat, Part 2.

IARC, Lyon, S.41-72

SOLT, D.B., MEDLINE, A. u. FARBER, E. (1977):

Rapid emergence of carcinogen-induced hyperplastic lesions
in a new model for the sequential analysis of liver
carcinogenesis.

Am. J. Pathol. 88, 595-618

SQUIRE, R.A. (1984):

Implications of mouse liver neoplasms for predicting carcinogenicity

in: J.A. POPP (Hrsg.): Mouse liver neoplasia - current perspectives.

Hemisphere Publishing Co., Washington, S. 39-46

SQUIRE, R.A., GOODMAN, D.G., VALERIO, M.G., FREDERICKSON, T.N., STRANDBERG, J.D., LEVITT, M.H., LINGEMAN, C.H., HARSHBARGER, J.C. u. DAWE, C.J. (1978):

Tumors

in: K. BENIRSCHKE, F.M. GARDNER u. T.C. JONES (Hrsg.):

Pathology of laboratory animals, Vol. 2.

Springer-Verlag, New York, S. 1051-1283

STANLEY, K.E. u. MATTHEWS, M.J. (1981):

Analysis of a pathology review of patients with lung tumors.

J. Natl. Cancer Inst. 66, 989-992

STEWART, H.L. (1966):

Comparison of lung cancer types in captive wild mammals and birds and laboratory animals

in: L. SEVERI (Hrsg.): Lung tumours in animals.

Division of Cancer Research, Perugia, S. 25-58

STEWART, H.L. (1975):

Comparative aspects of certain cancers

in: F.F. Becker (Hrsg.): Cancer - a comprehensive treatise, Vol. 4

Plenum Press, New York, S. 303-374

STEWART, H.L., DUNN, T.B., SNELL, K.C. u. DERINGER, M.K. (1979):

Tumours of the respiratory tract

in: V.S. TURUSOV (Hrsg.): Pathology of tumours in laboratory animals, Vol. 2, Tumours of the mouse.

IARC, Lyon, S. 251-267

TAKAYAMA, S. (1975):

Variation of histological diagnosis of mouse liver tumors by pathologists

in: W.H. BUTLER u. P.M. NEWBERNE (Hrsg.): Mouse hepatic neoplasia.

Elsevier, Amsterdam, S. 183-187

TARONE, R.E., CHU, K.C. u. WARD, J.M. (1981):

Variability in the rates of some common naturally occurring tumours in Fischer 344 rats and (C57BL/6N x C3H/HeN)F1 (B6C3F1) mice.

J. Natl. Cancer Inst. 66, 1175-1181

THAETE, L.G., GUNNING, W.T., STONER, G.D. u. MALKINSON, A.M. (1987):

Cellular derivation of lung tumors in sensitive and resistant strains of mice: Results at 28 and 56 weeks after urethan treatment.

J. Natl. Cancer Inst. 78, 743-749

THEISS, J.C. u. SHIMKIN, M.B. (1982):

Neoplasms of the respiratory system

in: H.L. Foster, D.J. SMALL u. J.G. Fox (Hrsg.): The mouse in biomedical research, Vol. 4.

Academic Press, New York, S. 477-484

TOMATIS, L., PARTENSKY, C. u. MONTESANO, R. (1973):

The predictive value of mouse liver tumour induction in carcinogenicity testing - a literature survey.

Int. J. Cancer 12, 1-20

TOMATIS, L., TURUSOV, V., CHARLES, R.T., BOIOCCHI, M. u. GATI, E. (1974):

Liver tumors in CF-1 mice exposed for limited periods to technical DDT.

Z. Krebsforsch. 82, 25-35

TURUSOV, V.S. (Hrsg.) (1973 u. 1976):

Pathology of tumours in laboratory animals, Vol. 1, Part 1 und 2: Tumours of the rat

IARC, Lyon

TURUSOV, V.S. (Hrsg.) (1979):

Pathology of tumours in laboratory animals, Vol. 2, Tumours of the mouse

IARC, Lyon

TURUSOV, V.S. (Hrsg.) (1982):

Pathology of tumours in laboratory animals, Vol. 3, Tumours of the hamster

IARC, Lyon

VESSELINOVITCH, S.D., HACKER, H.J. u. BANNASCH, P. (1985):
Histochemical characteristics of foci induced by diethyl-nitrosamine, liver, mouse

in: T.C. JONES, U. MOHR u. R.D. HUNT (Hrsg.): Monographs on pathology of laboratory animals. Digestive system.
Springer-Verlag, Berlin u. Heidelberg, S. 31-38

WARD, J.M. (1980):

Morphology of hepatocellular neoplasms in B6C3F1 mice.
Cancer Lett. 9, 319-325

WARD, J.M. (1983):

Background data and variations in tumor rates of control rats and mice.

Prog. Exp. Tumor Res. 26, 241-258

WARD, J.M. (1984):

Morphology of potential preneoplastic hepatocyte lesions and liver tumors in mice and comparison with other species in: J.A. POPP (Hrsg.): Mouse liver neoplasia - current perspectives.

Hemisphere Publishing Co., Washington, S. 1-26

WARD, J.M. (1985):

Focal carcinoma in hepatocellular adenoma, liver, mouse in: T.C. JONES, U. MOHR u. R.D. HUNT (Hrsg.): Monographs on pathology of laboratory animals. Digestive system. Springer-Verlag, Berlin u. Heidelberg, S. 76-79

WARD, J.M., GOODMAN, D.G., GRIESEMER, R.A., HARDISTY, J.F., SCHEULER, R.L., SQUIRE, R.A. u. STRANDBERG, J.D. (1978):

Quality assurance for pathology in rodent carcinogenesis tests.

J. Environ. Pathol. Toxicol. 2, 371-378

WARD, J.M., GRIESEMER, R.A. u. WEISBURGER, E.K. (1979): The mouse liver tumor as an endpoint in carcinogenesis tests.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 51, 389-397

WARD, J.M. u. REZNIK, G. (1983):

Refinements of rodent pathology and the pathologist's contribution to evaluation of carcinogenesis bioassays. Progr. Exp. Tumor Res. 26, 266-291

WARD, J.M., SINGH, G., KATYAL, S.L., ANDERSON, L.M. u. KOVATCH, R.M. (1985):

Immunocytochemical localization of the surfactant apoprotein and Clara cell antigen in chemically induced and naturally occurring pulmonary tumors in mice.

Am. J. Pathol. 118, 493-499

WILLIAMS, G.M. (1980):

The pathogenesis of rat liver cancer caused by chemical carcinogens.

Biochim. Biophys. Acta 605, 167-189

GESETZE:

CHEMIKALIENGESETZ: Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz) vom 16.9.1980 (BGBl.I S. 1718, geändert durch Gesetz vom 15.9.1986, BGBl.I S. 1505)

Verordnung über Anmeldeunterlagen und Prüfnachweise nach dem Chemikaliengesetz (ChemG Anmelde- und PrüfnachweisV) vom 30.11.1981 (BGBl.1 S. 1234, geändert durch Verordnung vom 14.10.1986, BGBl.1 S. 1641)

Verordnung über die Gefährlichkeitsmerkmale von Stoffen
und Zubereitungen nach dem Chemikaliengesetz (ChemG
GefährlichkeitsmerkmaleV) vom 18.12.1981 (BGBl 1 S. 1487)

Richtlinie des Rates zur sechsten Änderung der Richtlinie
67/548/EWG zur Angleichnung der Rechts- und
Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und
Kennzeichnung gefährlicher Stoffe (79/831/EWG)

Anhang

Anhang 1

Kurzbeschreibungen der Referenzen zur Klassifikation hepatozellulärer Tumoren der Maus:

Ref. (1): Toth, B., Magee, P.N. u. Shubik, P. (1964)

Anlaß und Ziel: Untersuchung der Karzinogenität von Dimethylnitrosamin bei adulten und neugeborenen BALB/c Mäusen (männlich und weiblich) nach oraler Applikation über 41 Tage bzw. einmaliger subcutaner Applikation am Tag der Geburt in verschiedenen Konzentrationen.

Die bei neugeborenen Tieren gefundenen Leberveränderungen werden in 4 Gruppen eingeteilt:

hyperplastischer Knoten und benignes Hepatom:

Unterscheidung durch: Größe; Fähigkeit, das umliegende Parenchym zu komprimieren; An- oder Abwesenheit von Periportalfeldern und Zentralvenen in den Knoten

Leberzellkarzinom Typ 1: Dichtgedrängte Masse von atypischen Zellen ohne jede trabekuläre Struktur

Leberzellkarzinom Typ 2: Neoplastische Zellen in strangähnlicher Anordnung; durch große, dilatierte Gefäße getrennt

Ref: (2): Walker, A.I.T., Thorpe, E. u. Stevenson, D.E. (1973)

Anlaß und Ziel: Zur Überprüfung der Karzinogenität von Dieldrin und DDT wurde männlichen und weiblichen CF 1 Mäusen eine oder beide der genannten Substanzen über verschiedene Zeiträume - bis 132 Wochen - und in verschiedenen Konzentrationen mit dem Futter appliziert. Die vorgenommene Klassifizierung bezieht sich eigentlich nur auf diesen Versuch.

Die gefundenen Lebertumoren werden in zwei Gruppen eingeteilt:

Typ (a) Tumoren: = benigne Tumoren (Da hyperplastische Knoten und benigne Hepatome nicht allein aufgrund der Zellmorphologie oder der Geschwulstgröße unterschieden werden können,

werden diese Veränderungen zusammen als Typ (a) Tumoren bezeichnet. Um von hyperplastischen Knoten sprechen zu können, muß immer auch Fibrose vorhanden sein).

Struktur: Solide Stränge dichtgepackter Zellen, einfaches knotiges Wachstum von Leberparenchymzellen
Größe: Von Läppchen bis ganzen Leberlappen umfassend
Zellmorphologie und -färbung: Kaum von nicht-nodulärem Parenchym verschieden
Wachstum: Expansiv, Kompression der Umgebung, keine fibröse Kapsel
Mitosen: Nur gelegentlich erhöht

Typ (b) Tumoren

Struktur: Mehr abnormal als Typ (a), konfluierende Zellagen, Nekroseherde, Areale papilliformer und adenoider Leberzellanordnung mit breiten und unregelmäßigen Gefäßkanälen

Zellmorphologie: Hydropische Veränderungen, fettige Veränderungen, Hyalintröpfchenbildung, fokale Nekrosen

Kern: Verschiedengradige Vergrößerung mit Hyperchromasie, vergrößerte Nukleoli und eosinophile Einschlüsse

Mitosen: Oft erhöht, mehrkernige Formen

Metastasen: Möglich, aber selten (bei 8 % der Tiere mit Typ (b) Tumoren)

Vorkommen: Nur selten bei Kontrolltieren, meist zusammen mit Typ (a)

Allgemein gilt: Oft liegen beide Tumorformen benachbart vor.

Ref. (3): Kyriazis, A.P., Koka, M. u. Vesselinovitch, S.D. (1974)

Anlaß und Ziel: Untersuchung des Metastasierungsverhaltens von durch Diäthylnitrosamin erzeugten Lebertumoren bei männlichen und weiblichen B6C3F1 Mäusen.

Dieser Versuch ist Bestandteil der für Ref. (7) untersuchten Materialien. Es werden nur - der Einteilung in Ref. (7) zufolge - trabekuläre Knoten beschrieben, aber keine Klassifikation erstellt.

Die Tumoren werden hier als Lebertumoren (mit vorwiegend trabekulärem Muster) bezeichnet:

Struktur: Vorwiegend trabekulär, gelegentlich in Strängen; gelegentlich Zellen in soliden Massen; häufig

Stränge oder Trabekel der Tumorzellen durch blutgefüllte, Sinusoid-ähnliche Räume getrennt
Zellmorphologie: Kleine, runde oder große, polygonale Zellen; mittlerer bis hoher Grad von Anisozytie und Pleomorphie; Zytoplasma basophil, gelegentlich amphophil oder eosinophil, eventuell mit Einschlüssen
Kern: Atypie variierenden Grades, gelegentlich Einschlüsse
Mitosen: Aktivität beobachtet
Wachstum: Tumormassen gelegentlich in Zweigen der Portalgefäße
Metastasen: Bei 21,6 bzw. 22,9 % (je nach Altersgruppe) der Tiere mit trabekulären Tumoren (die ganze Lunge untersucht)
Bei 4,3 % der männlichen und 0 % der weiblichen Tiere, wenn nur zufällig ausgewählte Lungenlappen histologisch untersucht wurden

Allgemein gilt: Die Autoren betonen den Nachweis der malignen Natur der beschriebenen Lebertumoren der Maus.

Ref. (4): Jones, G. u. Butler, W.H. (1975)

Anlaß und Ziel: Basis der Veröffentlichung sind sowohl eine Zusammenstellung des bisherigen Wissens über Lebertumoren bei Mäusen als auch Ergebnisse eigener Untersuchungen (spontane und durch Phenobarbiton induzierte Lebertumoren bei männlichen C3H-Mäusen) und Ergebnisse von Fremdversuchen. Sie soll einen Beitrag zur weiteren Erkenntnis über Morphologie von Lebertumoren bei Mäusen liefern und wurde als Vortrag bei einem internationalen Arbeitstreffen von Pathologen vom 12.-17. Mai 1974 in High Wycombe (Großbritannien) gehalten. Das Treffen ging auf Initiative von W.H. Butler und P.M. Newberne zurück, die angesichts der großen Meinungsverschiedenheiten bezüglich Diagnose und Signifikanz von Leberveränderungen bei Mäusen und wegen der großen Bedeutung dieser Veränderungen in der Krebsforschung und bei der Sicherheitsüberprüfung von Chemikalien eine Diskussion von Experten für erforderlich hielten. Dabei sollten die verschiedenen Meinungen und Erfahrungen ausgetauscht werden. Die Vorträge und Diskussionsbeiträge dieses Treffens sind unter dem Titel "Mouse hepatic neoplasia" (Hrsg.: W.H. Butler u. P.M. Newberne) 1975 veröffentlicht worden.

Die Autoren benutzen die Einteilung nach Walker, Thorpe und Stevenson [= Ref. (2)], sie bezeichnen die Tumoren als Typ A und B.

Zusätzliche Erklärungen und Beschreibungen:

Typ A Knoten:

Struktur: Prinzipiell geordnetes Parenchymzellmuster, Trabekel eine, gelegentlich zwei Zellen dick, größere Knoten zeigen eventuell besondere Anomalitäten: Größere Gefäßspalten, Infarkte, Fibroseherde, Narben, Herde basophiler Zellen

Größe: Bis ca. 2 cm Durchmesser

Zellmorphologie: Abhängig von induzierender Substanz, allgemein bei induzierten Tumoren: Größere, eosinophile Zellen; bei Kontrolltieren: Kleine, normale Zellen, einoder zweikernig, wenige Nukleoli, gelegentlich Einschlüsse

Wachstum: Kompression des umliegenden Gewebes

Metastasen: Keine

Typ B Knoten:

Struktur: Verlust des geordneten trabekulären Musters, breite, papilläre Formen mit 5-6 Zellen dicken Trabekeln sind üblich, meist Hämorrhagie und Nekrosen, Areale von Atrophie, Vernarbung, Kalzifizierung und Infarzierung, adenomatöse Formen, zystische Formen, nur selten undifferenzierte Herde

Größe: Durchmesser immer größer 2 mm

Wachstum: Kompression, Zeichen lokaler Invasion - besonders Gefäßinvasion - sind schwierig zu finden

Mitosen: Zahl erhöht

Vorkommen: Als kleine Herde in großen Typ A Knoten von unregelmäßiger, papillärer Struktur, nie allein (ohne Typ A Knoten)

Allgemein gilt: Metastasen sind möglich, aber selten (Die Literaturangaben für die Metastasierung von Typ B Knoten liegen laut Verfassern zwischen 4 und 30 %) Die Autoren legen besonderen Wert auf die Feststellung, daß die Unterscheidung zwischen Typ A und B nicht starr sein kann, da oft A und B Veränderungen zusammen vorliegen. Sie konnten keine gute Übereinstimmung zwischen dem morphologischen Aussehen einer Veränderung und ihrem biologischen Verhalten finden (insbesondere haben sie selber noch keine Metastasen oder Zeichen lokaler Invasivität gefunden). Daher kommen sie zu der Beurteilung, daß die Diagnose "hepatozelluläres Karzinom" für Typ B Veränderungen bei Mäusen eine Meinung sei, die auf Erfahrungen mit anderen Spezies beruhe.

Ref. (5): Squire, R.A. u. Levitt, M.H. (1975)

Anlaß und Ziel: Anläßlich einer Arbeitstagung von Experten auf den Gebieten der Pathologie und experimentellen Karzinogenese vom 11. bis 13. Dezember 1974 in Silver Spring, USA, wurde versucht, eine einheitliche Nomenklatur für hepatozelluläre Tumoren und verwandte Veränderungen bei der Ratte zu erstellen. Dazu wurden histologische Präparate von repräsentativen Leberzellveränderungen an die Teilnehmer verteilt, die dann Diagnosen erstellten. Anschließend wurde jedes Präparat gemeinsam diskutiert und eine mehrheitliche Entscheidung über die zu empfehlende Klassifikation und die Nomenklatur der zu beurteilenden Leberveränderung gefällt.

Folgende Einteilung wurde akzeptiert:

Herde oder Areale zellulärer Veränderungen:

(Herde: Kleiner als Läppchen

Areale: So groß wie oder größer als Läppchen)

Zellmorphologie: Verändertes Färbeverhalten (klarzellige, eosinophile, basophile oder gemischte Herde/Areale); veränderte Zytoplasmatextur; Größe der betroffenen Leberzellen variabel

Kern: Eventuell vergrößert, vesikulär oder hyperchromatisch, mit großen Nukleoli

neoplastischer Knoten: Empfohlen, um sogenannten "hyperplastischen Knoten" zu ersetzen

Struktur: Normale Leberarchitektur fehlt, meist keine Periportalfelder; Zellen können in soliden oder durcheinander laufenden Lagen oder unregelmäßigen Platten angeordnet sein, die eine oder mehrere Zellen dick sind; Sinusoide komprimiert oder dilatiert

Größe: Gewöhnlich mehrere Leberläppchen groß

Zellmorphologie: Hepatozyten wie in Herden zellulärer Veränderungen

Kern: Eventuell vergrößert, hyperchromatisch, vergrößerte Nukleoli

Wachstum: Scharf von umliegender Leber demarkiert, Kompression der angrenzenden Leberzellbalken durch expandierenden Knoten

Mitosen: Manchmal vorhanden

hepatozelluläres Karzinom: Die Diagnose "hepatozelluläres Karzinom" beruht auf charakteristischen histologischen und zytologischen Merkmalen, die in der pathologischen Literatur gut dokumentiert sind.

Die folgenden Beschreibungen beziehen sich auf die speziellen Fälle, die beim Arbeitstreffen diskutiert wurden, nicht auf alle hepatozellulären Karzinome bei Ratten.

Struktur: Trabekuläre Karzinome können von gut differenziert bis schlecht differenziert klassifiziert werden, je nach Ähnlichkeit mit normaler Leber; Tumorzellen in breiten Lagen oder Platten von einer bis mehreren Zellen Dicke; gelegentlich lineare, papilläre oder pseudoazinäre Struktur. Histologische Variante des hepatozellulären Karzinoms: Glanduläres, papilläres Muster, das Adenokarzinom ähnelt

Größe: Gewöhnlich erheblich größer als neoplastischer Knoten, kann Hauptteil vom Leberlappen einnehmen

Zellmorphologie: Eventuell wie normale Hepatozyten, vergrößert oder anaplastisch; Zytoplasma kann klar, eosinophil oder hyperbasophil sein

Kern: Oft vergrößert und hyperchromatisch, oft multipel

Wachstum: Komprimiert umliegendes Parenchym oder dehnt sich dorthin aus; Finden von vaskulärer Invasion oder Metastasen nicht nötig für Diagnose "hepatozelluläres Karzinom"

Mitosen: Mitosefiguren können vorkommen

Metastasen: Möglich

Allgemein gilt: Benigne hepatozelluläre Tumoren - d.h. ohne Potential zu malignem Verhalten - können bei der Ratte nicht gefunden werden, daher wird der Begriff "Adenom" nicht empfohlen. Einige Teilnehmer glauben, daß basophile Herde größere Bedeutung für die Tumorentwicklung haben als andere Herde zellulärer Veränderung. Alle Teilnehmer sind einig, daß die Herde Teil des Spektrums sein können, das zur Entwicklung von Knoten führen kann.

Ref. (6): Drinkwater, N.R., Miller, E.C., Miller, J.A. u. Pitot, H.C. (1976)

Anlaß und Ziel: Untersuchung der Karzinogenität von Estragol und 1'-Hydroxyestragol bei männlichen neugeborenen CD-1 Mäusen.

Die Autoren geben keine morphologische Beschreibung. Sie benutzen eine Einteilung in Typ A und B Hepatome und beziehen sich dabei ausdrücklich auf Jones & Butler 1975 [= Ref. (49)]. Beide Typen werden aber als hepatozelluläre Karzinome bezeichnet. Die Autoren glauben, daß das häufige Auftreten von Übergängen zwischen Typ A und Typ B Hepatomen dafür spricht, daß beide morphologischen Typen Stadien der natürlichen Fortentwicklung von Leberparenchymzelltumoren sind.

Weitere Angaben zum biologischen Verhalten der Tumoren:
Typ A-Tumoren metastasieren selten, Typ B-Tumoren dagegen häufiger. Beide sind transplantierbar.

Ref. (7): Vesselinovitch, S.D., Mihailovich, N. u. Rao, K.V.N. (1978)

Anlaß und Ziel: Untersuchung von histologischen Leber- und Lungenpräparaten von 1264 B6C3F₁ Mäusen, die verschiedenen Karzinogenen ausgesetzt waren. Es soll festgestellt werden, ob allein aufgrund der histologischen Untersuchung des Primärtumors der Leberkrebs der Maus diagnostiziert werden kann.

Die Einteilung der Veränderungen erfolgt in 3 Gruppen:

hyperplastischer Knoten:

Struktur und Färbeverhalten: Stellenweise Variierung der Färbeeigenschaften und der Struktur sonst normaler Hepatozyten; Zytoplasma klar, eosinophil oder basophil; Zentralvenen und Periportalfelder vorhanden, gelegentlich verschoben

Größe: 1-3 mm Durchmesser

adenomatöser Knoten:

Struktur: Periportalfelder und Zentralvenen fehlen

Größe: Größer 3 mm Durchmesser, bis ganzen Leberlappen einnehmend

Zellmorphologie und Färbeverhalten: Eventuell hyperchromatisch, sonst siehe hyperplastischer Knoten, eventuell zytoplasmatische Einschlüsse; Zellen gut differenziert, normal bis groß und polygonal

Wachstum: Expansiv, scharfe Grenze

Mitosen: Wenige

Metastasen: Selten, bei 1,4 % der Tiere mit adenomatösen Knoten

trabekulärer Knoten:

Struktur: Breite Trabekel, abwechselnd mit Gefäßspalten; als Varianten: tubuläres, azinäres, glanduläres, organoides oder auch hämangiomatöses Aussehen

Größe: Wie große adenomatöse Knoten

Zellmorphologie: Uniform bis pleomorph; gut differenziert bis anaplastisch; gelegentlich verschwommene Zellgrenzen

Wachstum: Häufig intravaskuläre Invasion, Destruktion

Metastasen: Hohe Metastasierungsrate (36 %)

Transplantation: Hohe Transplantabilität und hohe Malignität der Transplantate

Allgemein gilt: Die Autoren fanden eine gute Übereinstimmung zwischen Morphologie (trabekulärer Aufbau) und malignem Verhalten (hohe Metastasierungsrate). Die - wenigen - Lungenmetastasen, die bei Tieren mit adenomatösen Knoten gefunden wurden, können, nach Ansicht der Autoren, eventuell auf übersehene trabekuläre Knoten zurückgeführt werden.

Ref. (8): Ward, J.M. u. Vlahakis, G. (1978)

Anlaß und Ziel: Untersuchung von spontanen Lebertumoren bei männlichen C3H-AVYfB Mäusen. Die gefundenen Tumoren werden in hepatozelluläre Adenome und trabekuläre und solide hepatozelluläre Karzinome (auch "Knoten im Knoten") eingeteilt.

Diese Referenz bringt keine eigene Klassifikation; sie verwendet Teile der Klassifikation nach Ref. (12), mit der sie ausschließlich zusammen zitiert wird, und die einen wesentlich umfassenderen Überblick bietet. Auf eine Darstellung dieser Quelle an dieser Stelle wird daher verzichtet.

Ref. (9): Turusov, V.S. u. Takayama, S. (1979)

Anlaß und Ziel: Das Kapitel "Lebertumoren" ist Bestandteil des Buches "Tumoren der Maus", das wiederum in der Reihe "Pathologie der Tumoren der Laboratoriumstiere" erschienen ist. Die IARC als Initiator dieser Reihe erhofft sich, mit diesen Publikationen zur Vereinheitlichung der gebrauchten Terminologie beizutragen. Die Autoren geben einen Überblick über die bekannte Literatur und geben ihre eigenen Erfahrungen wieder.

Einteilung:

Hepatom: = Sammelbegriff, der die progressiven Stadien der Tumorentwicklung von den sogenannten "hyperplastischen Knoten" oder dem "einfachen hyperplastischen Wachstum" bis zu den morphologisch und biologisch malignen Neoplasmen beschreibt.

Synonyme: Hyperplastischer Knoten
Leberzelltumor
Leberzelladenom
Leberzellkarzinom

Hepatozelluläre Adenome und Karzinome können beide in solider oder trabekulärer Form vorkommen.

hepatozelluläres Adenom:

solid:

Struktur: Dichtgepackte Leberzellen, sehr ähnlich zu normalem Leberparenchym

Größe: 5-10 mm Durchmesser

Zellmorphologie: Sehr ähnlich normalen Parenchymzellen; generell größer; geringe Variabilität der Zellgröße; Zytoplasma eosinophiler oder basophiler als normal; manchmal auffallende fettige Degeneration oder Vakuolisierung der Zellen

Mitosen: Extrem selten

Wachstum: Grenzen zu umgebendem Parenchym ziemlich deutlich; eventuell Zeichen der Kompression, besonders bei großen Knoten

trabekulär:

Struktur: Klare Strangstruktur; Stränge (1 bis selten 2 oder 3 Zellen dick) durch dilatierte Sinusoide getrennt; große Gefäße trennen Tumor von normalem Lebergewebe; eventuell nekrotische Läsionen; eventuell Retikulinfaserakkumulation in der Peripherie

Zellmorphologie: Größere Variabilität als bei solidem Typ, aber trotzdem oft kaum von normalen Leberzellen verschieden

Wachstum: Deutliche Kompression des umliegenden Gewebes

Allgemein gilt: Unterscheidung der beiden Typen oft nicht möglich, da solide Tumoren häufig Areale mit trabekulärer Struktur enthalten.

hepatozelluläres Karzinom:

solid:

Struktur: Oft Hämorrhagien und Nekroseherde

Zellmorphologie: Größe sehr variabel, von kleiner als normal bis zu Riesenzellen

Kern: Größe sehr variabel, oft groß und hyperchromatisch

Wachstum: Gewöhnlich scharfe Grenze, gelegentlich durchbrochen von kleinen Gruppen von Tumorzellen, die ins angrenzende Gewebe eindringen

Mitosen: Nicht häufig

trabekulär: Verschiedene histologische Varianten: Nach Regelmäßigkeit der Trabekelstruktur und Dicke der Stränge

Struktur: Dilatation der Sinusoide, eventuell bis zur Unterbrechung der Trabekelstruktur; Hämorrhagien, Nekrosen und mäßige fibroblastische Reaktion, eventuell papillar-ähnliche bis pseudoglanduläre Struktur

Zellmorphologie: Polymorph, von normalen Hepatozyten ähnelnden Zellen bis zu sehr kleinen Zellen mit dunklen Kernen in schlecht differenzierten Tumoren

Wachstum: Gewöhnlich auch in schlecht differenzierten Tumoren keine ausgesprochene Invasivität, eventuell Durchbruch durch Grenze ins umliegende Gewebe

Vorkommen: Häufiger als solider Typ, oft mit Adenom zusammen

Allgemein für Hepatome gilt:

Metastasen: Literaturangaben über die Häufigkeit der Metastasierung von Hepatomen schwanken zwischen 1 und 24,4 %. Eventuell ist die Metastasierungsfrequenz von Mäusestamm abhängig. Generell metastasieren nie Tumoren bis 0,5 cm Durchmesser mit der Struktur von soliden Adenomen

Transplantation: Möglich

Anmerkung: Eine Besonderheit dieser Klassifikation ist es, daß dem Begriff "Hepatom" große Bedeutung beigemessen wird. Da, nach Ansicht der Autoren,

1. die Grenze zwischen benignen und malignen Tumoren morphologisch sehr schwer zu ziehen ist;

2. das Leberzelladenom bei der Maus ein Vorläufer des Leberzellkarzinoms ist und

3. die morphologische Definition von Lebertumoren bei der Maus oft nicht mit ihrem biologischen Verhalten übereinstimmen,

hat die Bezeichnung "Hepatom" durchaus ihre Berechtigung, da sie alle Veränderungen von morphologisch benignen bis zu morphologisch und biologisch malignen abdeckt.

Ref. (10): Ward, J.M., Bernal, E., Buratto, B., Goodman, G., Strandberg, J.D. u. Schueler, R. (1979)

Anlaß und Ziel: Untersuchung der Histologie von Leberveränderungen, die bei (C57BL/6N x C3/HeN)F₁ Mäusen (männlich und weiblich) durch Tetra-chlorvinphos per os induziert wurden.

Die gefundenen Tumoren werden besonders nach der Zellmorphologie (Färbung und Größe, eventuelle Einschlüsse) und dem Vorhandensein von trabekulären Herden eingeteilt. Besonderer Wert wird auf die Feststellung gelegt, daß die Tumoren der Kontrolltiere sich von denen der behandelten Tiere unterscheiden.

Diese Referenz gibt - ebenso wie Ref.(8) - Teile von Ref. (12) Frith & Ward wieder und wird daher hier nicht ausführlich besprochen.

Ref. (11): Williams, G.M., Hirota, N. u. Rice, J.M. (1979)

Anlaß und Ziel: Untersuchung 1. des Verhaltens von spontanen Lebertumoren von C3H/HeN bzw. (C57BL x C3Hf)F₁ Mäusen gegenüber Eisenakkumulation nach oraler oder parenteraler Eisengabe;
2. der Transplantabilität von spontanen Lebertumoren und des biologischen Verhaltens der Transplantate.

Es soll ein Beitrag zur Aufklärung der Natur der Leberzellneoplasien der Maus geliefert werden.

Die Autoren übernehmen die Einteilung nach Walker, Thorpe und Stevenson [= Ref. (2)]; bezeichnen die Tumoren als Typ A bzw. B und fügen den gemischten Typ A+B Tumor hinzu.

Weitergehende Erläuterungen:

Typ A-Knoten: Synonyme: Typ 1 oder 2 Knoten (Gellatly 1975) adenomatöser Knoten (Vesselinovitch et al. 1978 [= Ref. (7)])

Struktur: Reduktion oder Abwesenheit von periportal Feldern
Zellmorphologie: Vakuolisiertes Zytoplasma

Kern: Manchmal vergrößert

Transplantation: Möglich

Typ B-Knoten: Synonyme: Typ 3 Knoten (Gellatly 1975) trabekulärer Knoten (Vesselinovitch et al. 1978 [= Ref. (7)]).

Transplantation: Möglich, häufiger und kürzere Latenzzeit als bei Typ A, Transplantate invasiv, metastasieren in Lunge

Allgemein gilt: Alle Knotentypen sind resistent gegen Eisenakkumulation. Die Transplantate sind meist schlechter differenziert als der Primärtumor.

Ref. (12): Frith, C.H. u. Ward, J.M. (1980)

Anlaß und Ziel: Anlaß war eine Arbeitstagung über hepatozelluläre Veränderungen bei Mäusen in Little Rock, Arkansas, USA, im November 1977. Das vorgestellte Klassifikationssystem beruht auf einer Literaturzusammenfassung und der Erfahrung der Autoren. Es soll eine einheitlichere Klassifikation zur Erfassung hepatozellulärer Veränderungen bei Mäusen entwickelt werden.

Die Einteilung erfolgt in:

Herde zellulärer Veränderungen: = Keine Neoplasien. Veränderungen der Färbequalitäten und der Struktur, keine Kompression. Es werden eosinophile, basophile, klarzellige und gemischte Herde unterschieden.

hepatozelluläres Adenom: = Der morphologisch und biologisch
benigne Leberzelltumor

Synonyme: hyperplastischer Knoten (Butler & Newberne (1975)
Typ A Knoten (Walker et al. 1972, [= Ref. (2)])
Typ 1 oder 2 Knoten (Gellatly 1975)
Lebertumor (Tomatis et al. 1972)
neoplastischer Knoten (Squire & Levitt 1975,
[= Ref. (5)])
hyperplastischer Knoten (Reuber 1975)

Struktur: Solider, abgegrenzter Knoten, der der normalen Leber gleicht; Zellen können regelmäßige Stränge, die eine Zelle dick sind, bilden

Größe: Durchmesser gewöhnlich kleiner 5 mm

Zellmorphologie: Uniforme Größe; wie normale Hepatozyten, eventuell wie bei Herden zellulärer Veränderung (verändertes Färbeverhalten)

Kern: Kaum Pleomorphie

Wachstum: Keine Invasivität

Metastasen: Gewöhnlich keine, aber bei Tumoren größer als
1 cm Durchmesser

Transplantation: Ab 8 mm Durchmesser transplantierbar

hepatozelluläres Karzinom: Die Diagnose erfolgt aufgrund eines bestimmten trabekulären oder adenoiden Aufbaus oder auch wegen bestimmter zytologischer Kriterien, die für Malignität charakteristisch sind

Synonyme: Typ B Knoten (Walker et al. 1972, [= Ref. (2)])
Typ 3 Knoten (Gellatly 1975)
trabekuläres Karzinom
malignes Hepatom

Struktur: Leberzellplatten sind mehr als eine Zelllage dick, trabekulärer Aufbau meist bei Tumoren größer 5 mm Durchmesser

Weitere Unterscheidung nach der Struktur:

-trabekulär

-adenoid (Adenokarzinom)

-solid: Großoder kleinzellig,
basophil oder eosinophil

-als "Knoten im Knoten"

Wachstum: Mikroinvasion und Gefäßinvasion möglich

Metastasen: Möglich; Häufigkeit anscheinend abhängig von
Tumorstruktur, eventuell auch von Karzinogen;
selten bei spontanen Tumoren, häufig bei Tumoren
größer als 10 mm Durchmesser

Allgemein gilt: Als "knotige Hyperplasie" werden nur Verän-
derungen bezeichnet, die sich wieder zurückbilden.

Anhang 2

Kurzbeschreibungen der Referenzen zur Klassifikation hepatozellulärer Tumoren der Ratte:

Ref. (1): Firminger, H.I. u. Reuber, M.D. (1961)

Anlaß und Ziel: Männlichen und weiblichen A x C Ratten wurde das Karzinogen N-2-Fluorenyldiacetamid mit dem Futter appliziert. Um den Einfluß von adrenocorticalen, androgenen und anabolen Hormonen auf die Karzinogenese zu untersuchen, wurden männliche und weibliche Tiere kastriert und/oder adrenektomiert und an die so behandelten Tiere und an intakte Tiere verschiedene Hormone (Testosteron, Norethandrolon, Cortison, Deoxycorticosteronacetat) verabreicht.

Die Einteilung der Tumoren erfolgt wie bei Ref. (3), mit der einzigen Ausnahme, daß die gut entwickelten hepatozellulären Karzinome hier in gut-differenzierte, schlecht-differenzierte und anaplastische unterteilt werden. Die Beschreibung der Tumoren ist bei weitem nicht so ausführlich wie in Ref. (3), siehe dort.

Ref. (2): Reuber, M.D. u. Firminger, H.I. (1963)

Anlaß und Ziel: A x C Ratten beiderlei Geschlechts wurde N-2-Fluorenyldiacetamid als Karzinogen verabreicht. Die so erzeugten Tumoren wurden in 6 - 8 wöchigem Abstand biopsiert und die Proben histologisch untersucht und autolog, isolog, homolog bzw. heterolog transplantiert, um die Übereinstimmung zwischen Morphologie und biologischem Verhalten der Veränderungen zu untersuchen.

Die Einteilung der Tumoren erfolgt wie in Ref. (3), auf die Darstellung der Ergebnisse der Transplantabilitätsversuche an dieser Stelle wird verzichtet, da dazu in Ref. (6) ausführlichere und neuere Angaben gemacht werden.

Ref. (3): Reuber, M.D. (1965)

Anlaß und Ziel: 368 männlichen Ratten (Stämme A x C, Wistar und Sprague-Dawley x (A x C)-Hybride) wurde, über verschiedene Zeiträume (4 - 20 Wochen) N-2-Fluorenyldiacetamid über das Futter appliziert, bis durch Biopsie oder Sektion zufällig ausgewählter Tiere hyperplastische Läsionen der Leber entdeckt wurden. Dann wurde das Karzinogen abgesetzt und das weitere Verhalten der Leberveränderungen beobachtet. Die Entwicklung und das biologische Verhalten von hyperplastischen und neoplastischen Leberveränderungen sollte untersucht werden.

Bei seiner Einteilung der gefundenen Veränderungen verweist der Autor auf die Referenzen (1) und (2).

Es werden unterschieden:

- keine Hyperplasie
 - Hyperplasie
 - hyperplastische Knoten
 - kleine hepatozelluläre Karzinome
 - gut entwickelte hepatozelluläre Karzinome
- Außerdem wird nach dem Vorhandensein bzw. der Abwesenheit von Metastasen und Zirrhose unterschieden.

keine Hyperplasie: Schließt Tiere mit diffuser Vermehrung der Zellgröße in der Periportalgegend ein

Hyperplasie: = kleine Herde oder größere Areale mit Hyperplasie, verschieden von umgebender Leber, oft mit etwas anderer architektonischer Anordnung als normales Läppchen

Größe: Bis 10 mm Durchmesser, manchmal konfluierend

Zellmorphologie: Zytoplasma azidophil oder basophil, selten kaum gefärbt, später auch klar; Glykogenhaltig; Verlust der Anfärbbarkeit mit dem Farbstoff Bengalrot; Kupfferzellen vermehrt und funktionierend; in degenerierenden Arealen zeigen die Zellen hydropische oder fettige Zytoplasmaveränderungen

hyperplastischer Knoten:

Struktur: Klar definierte Knoten von Parenchymzellen, von gut organisierten ausgereiften Strängen (zunächst) bis zu unordentlichem Wachstumsmuster mit zwei Zellagen dicken Strängen und deutlichen Sinusoiden, deutliches Gefäß an der Oberfläche

Zellmorphologie: Wie in hyperplastischen Arealen, später atypisch; meist (66-75 %) nicht anfärbbar mit Bengalrot; Kupfferzellen funktionierend
Vorkommen: Zunächst in linkem und Kaudallappen
Wachstum: Deutliche Kompression des umliegenden Gewebes

kleine hepatozelluläre Karzinome: = analog zu "Carcinoma in situ"

Struktur: Aufbau wie bei größeren Karzinomen, Gefäß an Oberfläche wie bei hyperplastischen Knoten

Größe: Bis 5 mm Durchmesser

Zellmorphologie: Gleiche Variationen wie bei hyperplastischen Arealen und Knoten; fehlende Phagozytoseaktivität der Kupfferzellen

Vorkommen: Anfangs in linkem Leberlappen

Transplantation: Nicht transplantierbar

gut entwickelte hepatozelluläre Karzinome:

Größe: Größer als 5 mm Durchmesser

Aufgrund von histologischem Muster, Transplantabilität und biologischem Verhalten können drei Gruppen unterschieden werden: höchst- und schlecht-differenzierte Karzinome, die nur einen geringen Prozentsatz ausmachen, sowie gut-differenzierte Karzinome, die den größten Anteil stellen.

Daneben gibt es noch undifferenzierte Karzinome und solche, die cholangiomatöse Areale enthalten.

Das Muster eines jeden spezifischen Karzinoms ändert sich nicht im Lauf der Zeit!

Höchst-differenzierte hepatozelluläre Karzinome:

Struktur: Gleicht normaler Leber

Größe: Bis 5 cm Durchmesser

Zellmorphologie: Hoher Glykogengehalt, keine funktionierenden Kupfferzellen

Metastasen: Keine

Wachstum: Stoppt nach Erreichen der Größe von 5 cm

Lebenserwartung nicht verkürzt

gut-differenzierte hepatozelluläre Karzinome:

Struktur: Knotig, mehrere deutlich verzweigte Gefäße an der Oberfläche, gelappt, mit wechselndem histologischen

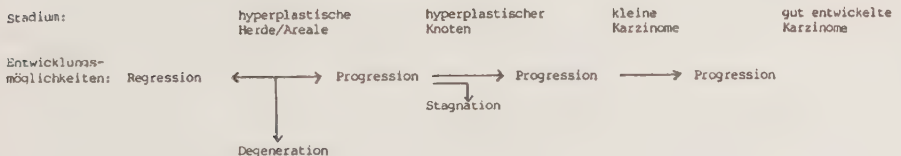
Muster, Zellstränge 2-10 Zellen dick, oft mit Kanalikuli
 Größe: Bis 5 cm Durchmesser, meist 3,5 cm
 Zellmorphologie: Ähneln normalen Leberparenchymzellen, gelegentlich Gallenfarbstoff vorhanden, keine funktionierenden Kupfferzellen, zu 25-33 % anfärbbar mit Bengalrot
 Wachstum: Kompression, ständiges Wachstum, gelegentlich Invasion der Venen
 Metastasen: Bei 33-50 % in der Lunge, gelegentlich in Lymphknoten der Leberpforte, ab einem Durchmesser von 3 cm beim Primärtumor
 Lebenserwartung verkürzt auf durchschnittlich 68 Wochen.

schlecht-differenzierte hepatozelluläre Karzinome:
 (sowie einige undifferenzierte maligne Tumoren)

Struktur: Dichtgedrängte Zellplatten mit totalem Verlust von Muster und sinusauskleidenden Zellen
 Größe: Bis 6 cm Durchmesser
 Zellmorphologie: Ungefärbt nach Injektion von Bengalrot
 Metastasen: Ab einem Durchmesser von 1 cm des Primärtumors
 Wachstum: Invasiv
 Lebenserwartung verkürzt auf durchschnittlich 40 Wochen

Es wurden auch einige Cholangiohepatome gefunden: Makroskopisch wie hepatozelluläre Karzinome, aber verschieden große cholangiomatöse Areale enthaltend.

Von besonderer Bedeutung ist der Zusammenhang der verschiedenen Stadien im Verlauf der progredienten Tumorentwicklung:



Die Referenzen (1), (2), (3), (4) und (6) werden in den Tabellen und Vergleichen als Ref. (3+) zusammengefaßt, da sie praktisch identisch sind und auf die gleichen Verfasser (bzw. den gleichen Verfasser - M.D. Reuber - zurückgehen. Bei allen Angaben zu dieser "künstlichen" Referenz (3+) wird im Wesentlichen auf Ref. (3) zurückgegriffen, da dort die umfassendsten Beschreibungen der Veränderungen gegeben werden. Jedoch werden die Ergänzungen und Abweichungen, die in Ref. (6) angegeben werden, als verbindlich angesehen, da diese die jüngste der fünf zitierten Veröffentlichungen zu diesem Referenz-Komplex ist und angenommen wird, daß dort die letzten Versuchsergebnisse berücksichtigt wurden. So wird für Ref. (3+) auch die Einteilung der gut entwickelten hepatozellulären Karzinome in gut-differenzierte, schlecht-differenzierte und undifferenzierte Karzinome aus Ref. (6) übernommen.

Ref. (4): Reuber, M.D. u. Lee, C.W. (1968)

Anlaß und Ziel: Um den Einfluß von Alter und Geschlecht auf die Karzinogenität zu untersuchen, wurde männlichen und weiblichen Buffalo-Ratten im Alter von 4, 12, 24 und 52 Wochen Diäthylnitrosamin über 26 Wochen verabreicht. Überlebende Tiere wurden 36 Wochen nach Beginn des Experiments getötet.

Die Einteilung der Tumoren erfolgt wie in Ref. (2). Nach Angabe der Autoren wurde eine größere Variabilität der Histologie der malignen Tumoren als bei anderen Karzinogenen (Autoren beziehen sich auf den in Ref. (2) zitierten Versuch mit N-2-Fluorenyldiacetamid) beobachtet.

Ref. (5): Uraguchi, K., Saito, M., Noguchi, Y., Takahashi, K., Enomoto, M. u. Tatsuno, T. (1972)

Anlaß und Ziel: Die Karzinogenität der beiden Mykotoxine Luteoskyrin und Cyclochlorotin für männliche und weibliche ddNi und männliche ddN Mäuse wurde untersucht.

Die dabei gefundenen neoplastischen Leberzellveränderungen wurden wie folgt klassifiziert:

Hepatom 0:

Struktur: Runde Herde proliferierender Zellen

Zellmorphologie: Atypisch kleine Leberzellen, uniforme Zellgröße

Kern: Klein

Wachstum: Scharf von umgebenden Leberzellen abgegrenzt

Hepatom I`: Synonym: Adenom-ähnlicher Tumor

Struktur: Verschmelzender Körper von einigen Leberknoten,
ähnlich Hepatom I

Zellmorphologie: Ähnlich Hepatom I

Kern: Verschiedene Muster

Wachstum: Keine definitive Grenze zwischen den Knoten, aber
eine sogenannte "Wachstumsfront" = Kollision von
verschiedenen Zellhaufen

Hepatom I = gut definierter hyperplastischer Knoten

Synonym: Leberzelladenom

Struktur: Unregelmäßige Anordnung der Zellen, dicke Stränge
von 2 oder mehr Zellplatten, gelegentlich tubuläre
Formation um Gallenkanälchen

Zellmorphologie: Gleicht sehr normaler Leber

Wachstum: Kompression des umgebenden Gewebes

Hepatom II: Synonym: gut-differenziertes Leberzellkarzinom

Struktur: Trabekuläre oder glanduläre (tubuläre) Struktur,
Aufbau analog dem menschlichen Leberzellkarzinom

Wachstum: Keine Infiltration, kein destruktives Wachstum

Metastasen: Keine

Hepatom III: Synonym: Undifferenziertes Leberzellkarzinom

Malignes Hepatom

Struktur: Ähnlich II aber atypischer

Zellmorphologie: " "

Wachstum: Infiltratives und destruktives Wachstum in andere
Gewebe

Metastasen: Gelegentlich

Ref. (6): Reuber, M.D. (1975)

Anlaß und Ziel: Es wird eine Zusammenfassung über die Ergebnisse der Karzinogenitätsversuche mit
N-2-Fluorenyldiacetylid bei Ratten gegeben.

Der Autor bezieht sich bei der Einteilung der Tumoren seinerseits auf die Referenzen (1), (2) und (3).

Folgende ergänzende und zum Teil auch abweichende Angaben werden gemacht:

hyperplastische Herde/Areale: Abhängig von kontinuierlicher Verabreichung des chemischen Stimulus

Größe: Bis 4 mm Durchmesser

Zellmorphologie: Selten glykogenhaltig

hyperplastische Knoten: Nicht länger abhängig von weiterer Exposition gegenüber der chemischen Substanz, autonomes Wachstum

Struktur: Fokale maligne Veränderungen möglich (Entstehen von kleinen Karzinomen)

Größe: 4 - 6 mm Durchmesser

Zellmorphologie: Zytoplasma im Lauf der Entwicklung eosinophiler werdend; Kupfferzellen vermehrt

Transplantation: Wachsen nach intrahepatischer Transplantation in isologem Empfänger

kleine hepatozelluläre Karzinome:

Metastasen: Metastasieren selten

Transplantation: Abhängig vom Differenzierungsgrad:
gut-differenziert: Bleiben in Leber von isologem Empfänger kleine Karzinome
schlecht-differenziert: Wachsen in Muskulatur und Unterhautgewebe von autologen und isologen Empfängern zur Größe von gut entwickelten Karzinomen heran

gut entwickelte hepatozelluläre Karzinome:

Transplantation: Ab Größe von 1 cm leicht in verschiedene Gewebe transplantierbar, Wachstumsgeschwindigkeit abgänglich vom Differenzierungsgrad (je schlechter differenziert, desto schneller), zunehmende Entdifferenzierung der Transplantate über mehrere Generationen

gut-differenzierte hepatozelluläre Karzinome:

Struktur: Prominente Sinusoide

Zellmorphologie: Zytoplasma meist dunkel-eosinophil, manchmal basophil, selten glykogenhaltig

Kern: Blasig mit prominenten Nukleoli

Mitosen: Gewöhnlich keine

schlecht-differenzierte hepatozelluläre Karzinome:

Struktur: Wachstum in mehreren Zellen dicken Lagen, eventuell degenerative Veränderungen (hyaline Einschlüsse, Fettvakuolen, Nekrosen, Hämmorrhagien)
Zellmorphologie: Zytoplasma gewöhnlich basophil, manchmal dunkel eosinophil
Kern: Blasig mit prominenten Nukleoli
Wachstum: Relativ gut von umgebendem Gewebe abgegrenzt
Mitosen: Abnormale Mitosefiguren

undifferenzierte hepatozelluläre Karzinome:

Struktur: Zentral ausgebreitete Nekrosen, anaplastisch, degenerative Veränderungen
Zellmorphologie: Zytoplasma gewöhnlich basophil, manchmal eosinophil, große Variabilität von Zellgröße und -form
Mitosen: Abnormale Mitosefiguren

Ref. (7): Squire, R.A. u. Levitt, M.H. (1975)

siehe Maus, Leber, Ref. (8)

Wichtigste Merkmale:

neoplastischer Knoten: Mehrere Leberläppchen groß, Abwesenheit der normalen Leberarchitektur (gewöhnlich keine Periportalfelder), deutlich von umgebendem Gewebe demarkiert (Kompression), potentiell maligne

hepatozelluläres Karzinom: Gewöhnlich erheblich größer und unregelmäßiger als neoplastischer Knoten, Kompression oder Extension ins umliegende Gewebe, maligne

Ref. (8): Bannasch, P. (1978)

Anlaß und Ziel: Der Autor gibt einen zusammenfassenden Überblick über die zellulären und subzellulären Veränderungen während der Karzinogenese, die durch Untersuchung experimenteller Modelle - hauptsächlich der Rattenleber - entdeckt wurden. Es wird keine Klassifikation im eigentlichen Sinne vorgeschlagen, sondern es werden die stufenweisen Veränderungen der

Hepatozyten während der Karzinogenese beschrieben, wobei das Hauptgewicht auf der Beschreibung elektronenmikroskopisch sichtbarer morphologischer Veränderungen der Zellorganellen und den Stoffwechselveränderungen (Enzymaktivitäten, Glykogenspeicherung) liegt.

Dieser Beitrag wurde auf dem 25. Falk Symposium, das vom 3. bis 5. 10. 1977 in Titisee, BRD, stattfand, vorgetragen und zusammen mit den anderen Referaten und Diskussionsbeiträgen 1978 veröffentlicht.

Nach dem weiteren Verhalten nach Absetzen des Karzinogens teilt der Autor ein in reversible, persistierende und progressive Veränderungen:

reversible Veränderungen: = Ergebnisse nicht-spezifischer, toxischer Effekte und parenchymaler Regeneration; z.B.: Zentrolobulärer Glykogenverlust mit gleichzeitiger Desorganisation des rauen endoplasmatischen Retikulums (ER), toxische Nekrose, diverse Mitoseanomalien und sogenannte Megalozytose. Sie verschwinden nach Absetzen des Karzinogens ganz oder weitestgehend innerhalb von 2 bis 4 Wochen.

Es gibt keinen Beweis, daß diese Veränderungen direkt mit dem Mechanismus der neoplastischen Zelltransformation verbunden sind.

neoplastische Transformation der Hepatozyten:

1. Schritt = persistierende zytoplasmatische Veränderungen:

Exzessive Glykogenspeicherung (nach Fixierung "leer" erscheinende Zelle), Hypertrophie des agranulären ER meist in peripheren und intermediären Teilen des Läppchens: Zeigt sich als zytoplasmatische Azidophilie oder - seltener - als konzentrische lamelläre Komplexe mit oder ohne Glykogen = sogenannte "fingerprints". Sowohl die klaren als auch die azidophilen Zellformen in der präneoplastischen Phase multiple Herde = Glykogenspeicherherde.

2. Schritt = Entstehen von neoplastischen Knoten (früher: hyperplastische Knoten, vergleichbar mit menschlichem hepatischem Adenom)
Gelten als direkte Vorläufer der hepatozellulären Karzinome; der zelluläre Aufbau ähnelt sehr den Glykogenspeicherherden: Beachtliche Glykogenakkumulation, Proliferation des glatten ER, Dislokation und relative Verminderung des rauen ER.

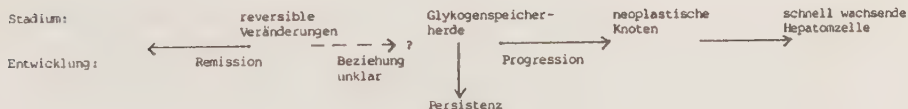
Während der Transformation der präneoplastischen Herde in neoplastische Knoten zeigen viele Zellen neue Veränderungen, die eine progressive Entwicklung nehmen:

Reduktion des zunächst exzessiv gespeicherten Glykogens; Anstieg der Zahl der freien Ribosomen (lichtmikroskopisch als zytoplasmatische Basophilie = Chromatogenese sichtbar); oft Akkumulation von Fetttröpfchen

Die letztlich entstehende schnellwachsende Hepatomzelle ist gekennzeichnet durch

Fehlen von Glykogen und agranulären Membranen; ungewöhnlichen Reichtum an freien oder membrangebundenen Ribosomen

Zusammenhang der verschiedenen Schritte im Verlauf der Tumorentwicklung:



Ref. (9): Hecht, S.S., Chen, C.B., Ohmori, T. u. Hoffmann, D. (1980)

Anlaß und Ziel: Die Karzinogenität von N'-Nitrosornornikotin und 4-(N-Methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK), zweier Tabak-spezifischer Nitrosamine, für männliche und weibliche F 344 Ratten wurde untersucht. Durch NNK wurde bei 58 % der männlichen und 100 % der weiblichen behandelten Tiere Lebertumoren - neoplastische Knoten, Hepatokarzinome, Hämangiosarkome und anaplastische Sarkome - verursacht.

Die gefundenen Tumoren werden nicht beschrieben, es wird kein Klassifizierungsvorschlag gemacht!

Ref. (10): Institute of Laboratory Animals Resources (1980)

Anlaß und Ziel: Auf Veranlassung des Institute of Laboratory Animals Resources (ILAR) und mit Unterstützung des nationalen Komitees des International Council of Societies of Pathology (ICSP) sowie des National Cancer Institute (NCI) konstituierte sich am 1. 9. 1976 ein Expertenkomitee mit dem Ziel, eine histologische Klassifikation für Tumoren der Laboratoriumstiere zu entwickeln. Als erstes Projekt sollte eine Klassifikation für Lebertumoren der Ratte erarbeitet werden. Das zu diesem Zweck einberufene Subkomitee traf sich zum ersten Mal im Januar 1977 und daraufhin monatlich. Im Juli 1978 war ein Klassifikationsvorschlag fertiggestellt. Dieser Vorschlag wurde von einem weiteren, von der ILAR einberufenen Komitee überprüft und die so erhaltenen Erfahrungen und Verbesserungsvorschläge wurden bei der endgültigen Fassung der Klassifikation berücksichtigt. Dieses Vorgehen entspricht dem von der WHO praktizierten Verfahren zur Erstellung von Klassifikationen für Tumoren beim Menschen. Mit dem erarbeiteten Klassifikationssystem soll eine einheitliche Kategorisierung von Tumoren ermöglicht und die Vergleichbarkeit von Versuchen zur Leberkarzinogenität verbessert werden.

Die Einteilung erfolgt in:

- Herde/Areale zellulärer Veränderungen
- neoplastische Knoten
- trabekuläres Karzinommuster
- Adenokarzinommuster
- schlecht differenziertes Karzinommuster

Herde/Areale zellulärer Veränderungen:

Synonyme: Hyperplastische Herde und Areale

Basophile Hyperplasie

Enzymmangelinseln

Glykogenspeicherherde bzw. -areale

Struktur: Kaum verändert (im Vergleich zu normaler Leber)

Größe: Herde: Kleiner als Läppchen

Areale: Mehrere angrenzende Läppchen einbeziehend

Wachstum: Geht unmerklich in umgebendes Gewebe über

Charakteristisch sind funktionale Abnormalitäten:

Enzymdefekte, Glykogenspeicherung

Es gibt 3 verschiedene Typen:

Klarzellige Herde/Areale: "Leersein" des Zytoplasmas in Zone um den Kern

Azidophilzellige Herde/Areale: Zellen vergrößert; typischerweise ist der Kern vergrößert und enthält einen prominenten zentralen Nukleolus

Basophilzellige Herde/Areale: Zellen gewöhnlich kleiner als normal

Schließlich kommen noch Herde/Areale vor, die aus einer Mischung von 2 oder 3 der vorstehenden Typen bestehen.

neoplastischer Knoten:

Synonyme: Hepatozelluläres Karzinom

Leberzellkarzinom

Hepatom

Hepatom Typ 1 oder 2

Malignes Hepatom

Struktur: Kopiert Architektur der Leberbalken mit leberzellähnlichen Zellen, abwechselnd mit endothel ausgekleideten sinusoidähnlichen Blutgefäßkanälen; von kaum von normaler Leber unterscheidbar bis zu unregelmäßigen Balken und Lagen mit verzernten Sinusoiden, eventuell zystisches Aussehen durch dilatierte Sinusoide, eventuell adenomatöse Areale

Zellmorphologie: Verschiedengradige Veränderungen, eventuell Hyalinkörper, Einschlüsse, Pigmentablagerungen, Glykogen, Fett oder Muzin

Adenokarzinommuster:

Synonyme: Adenokarzinom

Leberzelladenokarzinom

Hepatozelluläres Karzinom glandulären Musters

Cholangiokarzinom

Adenohepatom

Gemischtes glanduläres Karzinom

Struktur: Im einfachsten Fall wird eine organoide Struktur mit trabekulärem Muster zusammen gebildet: Leberähnliche Balken aus Hepatozyten-ähnlichen Zellen enden in Drüse. Selten ausschließlich glandulär, drüsiger Anteil variiert von kleinen Azini bis zu großen Zysten

Zellmorphologie: Extrem variabel: Von gut differenzierten Hepatozyten-ähnlichen Zellen bis zu

kubischen oder säulenförmigen Intestinal-Typ Zellen

schlecht-differenziertes Karzinommuster:

Synonyme: Anaplastisches Karzinom
Solides Karzinom
Medulläres Karzinom
Spindelzellkarzinom
undifferenziertes Karzinom

Struktur: Stroma unauffällig; vaskuläre Struktur oft groß,
unreif und mit Thrombosen; weite Nekroseareale

Zellmorphologie: Manchmal recht gleichförmig: Klein,
hyperchromatisch, gleiche Größe und Form;
oder: Spindelzellen

Kern: Eventuell vielkernig

Mitosen: Können zahlreich und bizarr sein

Allgemein gilt:

Lebertumoren sind: - spontan selten
- wenn induziert, dann meist multipel
- bis 7 cm Durchmesser groß

Leberkrebs kann: - durch Infiltration, Implantation, vaskuläre Invasion und Tumoremboli disseminieren
- transplantiert werden

Anhang 3

Kurzbeschreibungen der Referenzen zur Klassifikation epithelialer Lungentumoren der Maus:

Ref. (1): Stewart, H.L. (1959)

Anlaß und Ziel: Der Autor gibt einen Überblick über die vorhandene Literatur über Lungentumoren bei Mäusen und bringt Ergebnisse eigener Versuche ein. Im Einzelnen geht er auf karzinogene Substanzen, Induktionsmethoden, Empfänglichkeit bei verschiedenen Mäusestämmen und deren Vererbung, Morphologie, Histogenese und Transplantation und die Induktion von Tumoren bei embryonalen Mäusen ein. Darüber hinaus werden auch menschliche pulmonale Karzinome, und besonders auch die Adenomatose, kurz dargestellt und mit den Tumoren der Maus verglichen.

Der "gewöhnliche pulmonale Tumor" wird als alveologenes Karzinom bezeichnet und wie folgt beschrieben

Zahl: Spontan: Meist einzeln, höchstens 2-4 pro Tier

Induziert: Multipel, bis 150 pro Tier

Lage: Oft dicht bei Pleura

Makroskopisches Aussehen:

Scheinen expansiv zu wachsen, von komprimiertem Lungengewebe umgeben, nicht eingekapselt; perlgrau-weiße Knoten, die oft leicht über Pleuraoberfläche herausragen

Mikroskopisches Aussehen:

Struktur: Uniform: Dichtgepackte Stränge kubischer oder zylinderröhriger Zellen, wenig Stroma und Blutgefäße, Zellen in Azini mit papillärer Formation angeordnet, Stroma-Aufbau gleicht einem epithelialen Gewächs

Zellmorphologie: Zytoplasma glatt, keine Zilien, leicht azidophil, Zellen kubisch oder zylinderröhrig

Kern: Einzeln, rund oder oval, von gering gefärbt und blasig bis hin zu tief angefärbten Typen; gelegentlich azidophile Kerneinschlüsse

Mitosen: Nicht häufig

Wachstum: Oft Konfluieren mehrerer sich ausbreitender Tumoren, lokal invasiv

Metastasen: Selten; wenn, dann neigen Tochtergeschwülste zu sarkomatösem Charakter; bei ca. 3,6 % der spontanen Lungentumoren

Transplantation: Möglich, Transplantate zunehmend Sarkom-ähnlicher (Wandel von drüsigem Karzinom über solides Karzinom hin zum Sarkom)

Zellulärer Ursprung: Alveolarzellen, unabhängig von eventuell vorhandenen Entzündungsherden; eventuell aber auch noch andere Zellen beteiligt

Dignität: Maligne, da:

- nicht eingekapselt,
- lokal invasiv,
- transplantierbar,
- Metastasen möglich.

Als weiterer epithelialer Tumor wird noch das Plattenepithelkarzinom erwähnt; es wird jedoch keine Beschreibung gegeben, sondern nur auf den möglicherweise bronchialen Ursprung hingewiesen.

Ref. (2): Mori, M. (1961)

Anlaß und Ziel: 20 weiblichen dd-Mäusen wurde wiederholt N-Nitroquinolin-N-oxid appliziert. Die so induzierten Lungentumoren wurden histologisch untersucht und als papilläre Zystadenome und Adenokarzinome klassifiziert.

Makroskopisch gab es nur wenige Unterschiede zwischen den Adenomen und den Adenokarzinomen: Beide schienen expansiv zu wachsen, waren aber nicht eingekapselt. Das beste Kriterium für die Diagnose von Krebs war das Vorhandensein neoplastischer Ablagerungen auf angrenzenden Geweben.

Adenome bzw. papilläre Zystadenome:

Makroskopisches Aussehen: Weiche, transparente und runde Knoten

Größe: Meist 1-2,5 mm Durchmesser

Struktur: Hyperplastische Erscheinung

Zellmorphologie: Hyperchromatisch, adenomatös, keine große Variabilität

Metastasen: Keine

Transplantation: Nicht versucht

Adenokarzinome:

Makroskopisches Aussehen: Über Pleura herausragend, unregelmäßige Grenze, opaque, grau

Größe: 3-4,5 mm Durchmesser, weite Areale der Lunge einnehmend
Struktur: Azini von unregelmäßiger Größe und Form mit papillärer Formation, Stroma spärlich, gelegentlich im Zentrum nekrotisch
Zellmorphologie: Prismatisch, kubisch, rund und oval; gelegentlich Schleimtröpfchen enthaltend
Kern: Einzeln, rund oder oval, von hell- bis dunkelgefärbt
Mitosen: Nicht zahlreich
Metastasen: Infolge Adhäsion, Dissemination oder Implantation kanzeröse Massen im Diaphragma, entlang der Brustwand, im Mediastinum
Wachstum: In wenigen Fällen war die fortschreitende Grenze des infiltrierenden Tumors unregelmäßig
Transplantation: Nicht versucht

Allgemein gilt zum zellulären Ursprung:

In den meisten Fällen stammen die Tumoren sicher von den Alveolen ab, aber die zahlreichen Hyperplasien in Bronchien und Bronchiolen sollten nicht unbeachtet bleiben.

Anmerkung: Das absolut entscheidende Kriterium zur Unterscheidung Adenom - Adenokarzinom ist für den Autor das Vorhandensein von Metastasen.

Ref. (3): Toth, B., Magee, P.N. u. Shubik, P. (1964):

Anlaß und Ziel: Untersuchung der Karzinogenität von Dimethylnitrosamin bei adulten und neugeborenen Balb/c-Mäusen (männlich und weiblich) nach oraler Applikation über 41 Tage bzw. einmaliger subcutaner Applikation am Tag der Geburt in verschiedenen Konzentrationen.

Die gefundenen Tumoren zeigten die "typische Erscheinung benignen Adenome", bei einigen wenigen Tumoren wird jedoch Malignität vermutet, da sie in Blutgefäße und Bronchien eingebrochen waren und viele Mitosen zeigten. Darüber hinaus wird keine Beschreibung oder Einteilung angegeben.

Ref. (4): Amaral-Mendez, J.J. (1969)

Anlaß und Ziel: Der Autor gibt einen zusammenfassenden Bericht über die Ergebnisse seiner Forschungen über Lungentumoren bei SAS/4-Mäusen. Seine Klassifikation beruht

auf der Untersuchung von spontanen und durch radioaktive Ganzkörperbestrahlung bzw. durch eine Kombination von Applikation verschiedener Substanzen und Ganzkörperbestrahlung induzierten Lungentumoren.

Es werden zwei Hauptgruppen von Tumoren unterschieden:

- dem alveolären Epithel ähnelnde (Typ A),
- dem bronchiolären Epithel ähnelnde (Typ B) Tumoren.

Daneben gibt es noch einige Zwischenformen (Typ I).

Darüber hinaus wird bei allen Typen zwischen benignen und malignen Formen unterschieden.

Allgemein gilt für Lungentumoren:

Größe: 9-114 mm Durchmesser auf der Schnittfläche

Metastasen: Bei 3,17 % der primären Lungentumoren.

Typ A oder kubischzelliger Tumor:

Zellulärer Ursprung: Alveolarepithel, meistens in Arealen mit chronischem Entzündungskollaps

Benigne Formen:

Struktur: Papillär, zusammengepreßte Zellsäulen, in kleinen Papillen verzweigend, mit Spalten dazwischen; dünnes Stroma; kaum Gefäße

Mit zunehmender Größe: Wachsende morphologische Variation: Unregelmäßige Zunahme der Zellproliferation, einlagiger Typ ersetzt durch Stränge oder traubige Gebilde mit mehreren Lagen, interzelluläre Grenzen schwieriger auszumachen, eventuell Verlust des papillären Musters bei zunehmend kompakter Struktur.

Zellmorphologie: Zunehmende Pleomorphie (bei zunehmender Größe); manchmal: Verlängerte Zellen, zytoplasmaarm mit dunklem Kern

Maligne Formen:

Struktur: Mit zunehmender Größe: Entdifferenzierung über weite Bereiche, mit oder ohne Verlust des adenomatösen/papillären Musters

Zellmorphologie: Starke Pleomorphie

Kern: Dunkel

Mitosen: Selten

Vorkommen: Meist gemischt mit benignen Arealen in größeren Tumoren: Spricht für Entstehen der Malignität in bereits bestehenden benignen Tumoren

Häufigkeit: 19 % der Typ A Tumoren sind maligne

Typ B oder Zylinderzell-Tumor:

Zellulärer Ursprung: Basalzellen des bronchialen Epithels, von dort aus:

- Entweder durch Bronchialwand nach außen (vor allem in Gebieten mit peribronchialer Entzündung),
- Oder intrabronchiales Wachstum.

Benigne Formen:

Struktur: Stränge von Zellen, mehrlagig; schmale Lumina, verzweigt in kurze, dicke Papillen; Zellen dicht gepackt, komprimiert und übereinander gelagert; oft Becherzell- und Plattenepithelmetaplasie; wenig zilienträgendes Epithel; wenig Bindegewebe; behalten papilläre Struktur einheitlicher bei als Typ A Tumoren

Zellmorphologie: Größer als Zellen in Typ A Tumor, Größe weniger variabel, säulenförmig

Kern: Groß und klar, 2-3 Nukleoli, eventuell verklumptes Chromatin

Wachstum: Invasiv

Maligne Formen:

Struktur: Meist adenokarzinomatöses Muster, auch bei hohem Differenzierungsgrad

Wachstum: Invasiv, bei maligneren Formen: Durchbruch des intrabronchialen Wachstums in das kollabierte Parenchym

Mitosen: Oft erhöhter Mitoseindex

Vorkommen: Als degenerative maligne Veränderungen oder anaplastische Dedifferenzierung in überwiegend benignen, großen Tumoren; aber auch de novo Entstehung möglich

Häufigkeit: 33 % der Typ B Tumoren sind maligne

Charakteristische Unterschiede zwischen Typ A und B Tumoren:

	Typ A	Typ B
Zellgröße:	6-15 Mikrometer, größere Variabilität	12-20 Mikrometer, mehr uniform
Kern-Plasma-Verhältnis:	kleiner 1	deutlich größer 1
Zytoplasma:	azidophil, fein granuliert	basophil, grobkörnig
PAS-Reaktion:	negativ	positiv (auch bei Typ I)

Struktur:	stärker pleomorph, solide Areale	mehr einheitlich, papillär
Mitosen:	wenig	reichlich

Typ I oder Zwischenform-Tumor:

- Zellulärer Ursprung: Frühes Zusammentreffen von Typ A und B Tumoren
- Struktur: Nur selten deutlich getrennte A und B Areale, meist wie atypischer A Tumor; Papillen unregelmäßiger, mit soliden Arealen dazwischen, anaplastisch, Angiom-ähnliches Netzwerk
- Zellmorphologie: Pleomorph: Zelluläre Atypie mit allen Abstufungen von Größe und Form
- Dignität: Zu einem höheren Prozentsatz maligne als Typ A und B Tumoren: 53 % der Typ I Tumoren sind maligne
- Wachstum: Multizentrische Aussaat, sowohl alveoläre als auch peribronchiale Areale einbeziehend

Anmerkung: Zu dieser Gruppe wird auch ein wenig häufigerer Tumor gezählt: Dieser ist hoch maligne, mit reichlichem, basophilem Zytoplasma und klarem Kern und in unregelmäßigen Azini jeder Größe angeordnet. Der Ursprung dieses Tumors scheint in dem Bronchialepithel der größeren Bronchien zu liegen.

Ref. (5): Kimura, I. (1971)

- Anlaß und Ziel: Anhand der histologischen und biologischen Beobachtungen aus vier verschiedenen Experimenten (Untersuchung von primären Lungentumoren - spontan und induziert - an A/Jax und DD-Mäusen; Transplantation von Lungentumoren über zwei Generationen; Tumorentwicklung in subkutan verpflanztem Lungengewebe; serielle Transplantation von Lungentumoren in fünf Linien) sollte versucht werden, nähere Erkenntnisse über die Entwicklung von Lungentumoren bei Mäusen zu gewinnen. Dabei wollte der Autor Antworten auf folgende Fragen finden:
- Stehen die histologischen Variationen des Lungentumors in Beziehung zur Induktionszeit nach Verabreichung eines chemischen Karzinogens?
 - Wenn ja, gibt es eine Beziehung zwischen den histologischen Varianten und dem Wachstumsmuster, das der Tumor bei Transplantation in einen isologen Empfänger zeigt?

- Ist der pulmonale Tumor tatsächlich ein progressiver Tumor? Repräsentieren die verschiedenen histologischen Varianten wirklich die entsprechenden Stadien einer progredienten Entwicklung hin zu letztlich Malignität?
- Wenn ja, können die Varianten des Tumors in Übereinstimmung mit den entsprechenden Stadien der Tumorentwicklung sinnvoll histologisch klassifiziert werden?

Die verschiedenen Tumorvariationen wurden versuchsweise in die folgenden histologischen Gruppen eingeordnet:

alveolar-auskleidender (alveolar-lining, A.L.) Typ:

Struktur: Zellen wachsen diffus entlang Alveolen, häufiger füllen sie das Lumen kompakt aus; manchmal dichtgepackte, anastomosierende Stränge; manchmal wie solide Nester
Größe: (Mikroskopisch) klein
Zellmorphologie: Oval oder kubisch, größer als normale Alveolarzellen
Vorkommen: Nach kurzer Induktionszeit
Transplantation: Möglich, Latenzzeit durchschnittlich 300 Tage, Transplantate meist vom A-P Typ, keine Metastasen bei Transplantatempfängern
Metastasen : Keine

Übergangstyp zwischen alveolar-auskleidendem und papillärem Typ (A-P Typ):

Struktur: Kollabierte oder komplette Trabekelstruktur, bekleidet mit wenigen oder mehreren Lagen irregulär zusammengepackter Zellen, schmale Zwischenräume zwischen aneinandergrenzenden Trabekeln
Zellmorphologie: Oval oder kubisch
Vorkommen: Nach längerer Induktionszeit
Transplantation; Möglich, Latenzzeit durchschnittlich 142 Tage, Transplantate vom papillären Typ, keine Metastasen bei Transplantatempfängern
Metastasen: Keine

papillärer Typ:

Struktur: Wenige Zellagen in papillärem Muster, Stroma meist Retikulinfasern) nur im Zentrum der Papillen

Größe: Relativ groß

Zellmorphologie: Kubisch oder hochprismatisch, basophil

Wachstum: Gelegentlich Invasion in Bronchiolen

Vorkommen: Manchmal in innerem Teil von A.L. Typ, nach
längerer Induktionszeit

Transplantation: Möglich, Latenzzeit 1-2 Monate, Transplan-
tate vom papillären Typ, keine Metastasen
bei Transplantatempfängern

Metastasen: Keine beobachtet

Die folgenden Tumortypen wurden nur nach serieller Trans-
plantation gefunden (mehr als 20 Transfergenerationen).
Folgende Ergebnisse brachte das Transplantationsexperiment:

- Die Intervalle zwischen den Transfers verkürzten sich
nach einigen seriellen Transplantationen.
- Nach einigen Transfergenerationen gewannen die Tumoren
metastatische Aktivität (Metastasen meist in Lungen der
Empfängertiere).
- Nach intraperitonealer Transplantation begannen die Tumoren
als Ascites-Form zu wachsen, andererseits wuchs der papil-
läre Typ nur in solider Form.
- Es wurde ein signifikante Progression der histologischen
Erscheinung der Tumoren, die von einer biologischen Pro-
gression begleitet war, beobachtet.
- Der Ablauf der Tumorphysion war in allen Tumorlinien
(insgesamt fünf) der gleiche.

zystopapillärer Typ:

Struktur: Zystenbildung, zystenauskleidende Tumorzellen in
papillärem Muster, Inneres der papillären Fortsätze
dilatiert, Inneres der Fortsätze besteht cha-
rakteristischerweise aus sternförmigen Bindege-
webszellen und reichlich ungefärbter Interzellu-
larsubstanz

Metastasen: Selten, bei 5% (von 41) der Tiere

Vorkommen: Entwicklung aus papillärem Typ nach einigen
Transfers

zystopapilläres Adenokarzinom:

Struktur: Tumorzellen in papillärer, blattähnlicher Struktur,
die zahlreiche tubuläre oder Ausführgang-ähn-
liche Räume oder zystische Hohlräume bildet; Lumen
unterteilt durch Bindegewebe, das von einzelnen
Lagen basophiler Epithelzellen bedeckt ist; Stroma
im Zentrum dünn, in den Verzweigungen dicht

Zellmorphologie: Pleomorph, große prismatische oder flache kubische Formen
Metastasen: Gelegentlich, in Lunge und anderen Organen, bei 12% (von 124) der Tiere

differenziertes Adenokarzinom:

Struktur: Komplexes Muster innerhalb umschriebener Areale, die durch dichtes fibröses Stroma getrennt sind; dichtgepackte Zellen, papilläre und follikuläre Fortsätze mit wenig Stroma außer Basalmembran; gelegentlich Drüsenstruktur
Zellmorphologie: Kubisch oder prismatisch, basophil
Metastasen: Häufig, bei 40% (von 168) der Tiere

schlecht-differenziertes Adenokarzinom:

Struktur: Kaum geformte strukturelle Charakteristika, meist dichtgepackte Zellen in solidem Muster
Zellmorphologie: Groß, pleomorph, kubisch oder polygonal, dunkel gefärbt
Metastasen: Sehr häufig, bei 66% (von 160) der Tiere

Spindelzellkarzinom:

Struktur: Wellenförmiges Muster, sarkomatös
Zellmorphologie: Groß, spindelförmig, dunkel gefärbt
Kern: Dunkel gefärbt
Mitosen: Zahlreich
Zellulärer Ursprung: Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen wirklich epithelial
Metastasen: Bei 14 % (von 14) der Tiere

Anmerkung: Der Autor legt besonderen Wert auf die Darstellung der progressiven Entwicklung der Lungentumoren, ausgehend vom A.L. Typ, über den A-P und papillären Typ und weiter über gut und schlecht differenzierte Adenokarzinome hin zum Spindelzellkarzinom. Mit der histologischen Entdifferenzierung geht eine Veränderung der biologischen Eigenschaften - hin zu wachsender Malignität - einher. Dabei entsprechen die drei erstgenannten Typen dem gewöhnlich beobachteten pulmonalen Tumor bei Mäusen, sie sind also die sogenannten "Adenome".

Zellulärer Ursprung: Der Autor hält es für richtig, zu erwägen, daß die meisten, wenn nicht alle, Lungentumoren von den großem Alveolarzellen abstammen.

Ref. (6): Cardesa, A., Pour, P., Rustia, M., Althoff, J. u. Mohr, U. (1973)

Anlaß und Ziel: Die Auswirkungen der kombinierten Verabreichung von Methylcholanthren und Dimethylnitrosamin an Swiss Mäuse wurde untersucht. Es wurde eine erhöhte Tumorrates sowie eine verkürzte Latenzzeit im Vergleich zu Tieren, die jeweils nur mit einer der beiden Substanzen behandelt worden waren, beobachtet, was die Autoren als syncarcinogene Wirkung der beiden Stoffe interpretierten.

Die gefundenen Lungentumoren wurden in drei Gruppen eingeteilt:

Adenome:

Struktur: Regelmäßiges, meist solides oder papilläres Muster
Zellmorphologie: Kubische Zellen mit blassem Zytoplasma
Kern: Regelmäßig, oval und normochrom
Wachstum: Umgeben von Pseudokapsel aus komprimiertem Lungengewebe

atypische Adenome:

Zellmorphologie: Zellform unregelmäßig
Wachstum: Keine Zeichen parenchymaler Invasion, jedoch: Neoplasien mit intrabronchialen, papillärem Wachstum wurden in diese Gruppe eingeschlossen, wenn sie keine unzweifelhaften zytologischen Malignitätsmerkmale zeigten

Karzinome:

Zellmorphologie: Anaplastisch
Mitosen: Häufig
Wachstum: Zerstören umgebendes Lungengewebe, Bronchien und Gefäßwände

Ref. (7): Kanisawa, M. (1974)

Anlaß und Ziel: Die Karzinogenität eines Nitrofuranderivats-[1-methyl-7-(2-(5-nitro-2-furyl-) vinyl) 4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (NFN)] für männliche und weibliche dd/y-Mäuse wurde untersucht.

Besonders die Entwicklung und Histogenese der entstandenen Lungentumoren soll aufgezeigt werden.

Die gefundenen Tumoren wurden in Adenome und Karzinome eingeteilt, wobei Unterschiede zwischen den Tumoren der behandelten und der Kontrolltiere festgestellt wurden.

pulmonale Adenome:

Struktur: Bei Kontrolltieren: Recht uniform, lockeres papilläres Wachstum, oft alveoläres Muster beibehaltend
NFN-induzierte Tumoren: Manchmal wie oben, meist aber dichtgepackte Stränge kubischer, zylinderförmiger Zellen

Größe: Gewöhnlich kleiner als Reiskorn, aber bis zu den größten Teil eines Lungenlappens einnehmend

Lage: Meist dicht unter Pleura

Zellmorphologie: Bei Kontrolltieren: Kleine, kubische Zellen
keine zelluläre Atypie

NFN-induzierte Tumoren: Mäßige Atypie

pulmonale Karzinome:

Struktur: Dichtgepacktes, solides Wachstum

Zellmorphologie: Hochgradig atypisch, erhöhtes Kern-Plasma-Verhältnis

Kern: Hyperchromasie, Anisozytie

Mitosen: Häufig

Wachstum: Invasiv in Bronchiallumen und -wand, infiltrativ in Tumorumgebung

Metastasen: Keine gefunden

Die gefundenen Karzinome wurden näher klassifiziert als:

-papilläres Adenokarzinom: Keine Beschreibung

-Adenokarzinom : " "

-Adenoakanthom:

Struktur: Zum größten Teil papillär oder glandulär, ausgekleidet von zylindrischen oder polygonalen Zellen mit säurehaltigem und leicht opakem Zytoplasma; im Lumen der glandulären Struktur: Zelltrümmer und Keratin-ähnliches Material.

Zellmorphologie: An manchen Stellen (solides Wachstum): Spindelförmig, basophil

Mitosen: Häufig

Zellulärer Ursprung: Bronchiolär

Allgemein gilt zum zellulären Ursprung der Tumoren: Die histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten, daß der größte Teil der Tumoren bei Kontroll- und Versuchstieren von den großen Alveolarzellen abstammt. Einige NFN-induzierte Tumoren scheinen jedoch vom nicht-zilientragenden Bronchialepithel (Clara-Zellen) auszugehen (Enthalten reichlich glattes ER und spezifische Mitochondrien-reiche Matrix). Einer dieser Tumoren wurde definitiv elektronenmikroskopisch als Clara-Zell-Adenom identifiziert.

Ref. (8): Toth, B. u. Shimizu, H. (1974)

Anlaß und Ziel: 50 männlichen und weiblichen Swiss-Mäusen wurde, von der 8. Lebenswoche an, 1-Carbamyl-2-phenylhydrazin als 0,25 %ige Lösung über das Trinkwasser verabreicht. Die Lungen aller Tiere wurden lichtmikroskopisch, repräsentative Beispiele unveränderter und tumoröser Lungen auch elektronenmikroskopisch (Transmissions- und Raster-EM) untersucht. Die Karzinogenität von 1-Carbamyl-2-phenylhydrazin sollte überprüft und die Morphologie der induzierten Lungentumoren beschrieben werden.

Es wurden Adenome und Adenokarzinome gefunden:

Adenome:

Struktur: Adenoide Struktur; Anfangs: Haufen proliferierender Zellen; Später: Gut entwickelte Adenome mit dünnem Stroma

Zellmorphologie: Kubisch oder zylinderförmig, azidophiles Zytoplasma, keine Zilien

Kern: Dunkel

Lage: Meist subpleural, aber auch tief in der Lunge

Größe: 1-4 mm Durchmesser

Zahl: Multipel

Wachstum: Deutlich von umgebendem Lungengewebe demarkiert

Elektronenmikroskopische Untersuchung:

5 charakteristische Merkmale im Zytoplasma der Typ B Alveolarzellen:

- Lamellenkörper
- Osmiophile Körper
- Membrangebundene Strukturen mit grauem, homogenem Material
- Aggregation dichter Partikel
- Myelin-ähnliche Figuren

Adenokarzinome: Keine Beschreibung!

Ref. (9): Shimkin, M.B. u. Stoner, G.D. (1975)

Anlaß und Ziel: Die Autoren geben einen Überblick über den Wissensstand auf dem Gebiet der Lungentumoren bei Mäusen (Verbreitung, Morphologie, Wachstum, Einflüsse von seiten der Tiere und der Umwelt), unter besonderer Berücksichtigung der Verwendung bei Experimenten zur Überprüfung der Karzinogenität chemischer Substanzen. Es werden bevorzugt Publikationen ab 1955 zitiert.

Die Autoren unterscheiden zwischen Adenomen, die weit über 95 % aller pulmonalen Tumoren ausmachen, und Adenokarzinomen.

Adenom:

Struktur: Uniformes adenomatöses Muster: Dichtgepackte Stränge kubischer oder hochprismatischer Zellen; wenig Stroma; bei größeren Tumoren: Eventuell Nekroseherde und Zysten.

Zellmorphologie: Einheitlich; homogenes, azidophiles Zytoplasma; keine Zilien

Kern: Rund, hyperchromatisch, mäßig groß

Lage: Oft dicht unter Pleura

Wachstum: Keine Kapsel; infiltriert und komprimiert umliegendes Gewebe

Mitosen: Selten

Zahl: Bei induzierten Tumoren: Multipel
Spontane Tumoren meist einzeln

Adenokarzinom:

Struktur: In weniger differenzierten Tumoren: Hämorrhagie, Nekrose, Fibrose

Größe: Größer als Adenom

Vorkommen: Mit zunehmendem Alter der Tiere häufiger: Ein Drittel der Tumoren bei Tieren, die älter sind als 1 Jahr

Metastasen: Bei großen, alten Tumoren: Bei einem Drittel der als Karzinome klassifizierten Tumoren;
nach anderen Quellen: Bei 3,6 % aller Tumoren

Charakteristisch sind histologische Malignitätszeichen, wie

- strukturelle und zelluläre Anaplasie
- erhöhte Mitosefrequenz
- Invasion des umgebenden Gewebes

Allgemein gilt: Zellulärer Ursprung = Alveolarzellen.
Dies gilt zumindest für den Überwiegenden Teil der Tumoren,
kann aber nicht für alle Lungentumoren, für alle Mäusestämme
und Karzinogene postuliert werden. Elektronenmikroskopische
Untersuchungen sprechen für die Abstammung von Typ 2 (B) Al-
veolarzellen.
Lungentumoren sind transplantierbar.

Ref. (10): Anderson, L.M., Budinger, J.M., Maronpot, R.R.,
u. Good, R.A. (1978)

Anlaß und Ziel: Die Häufigkeit und Morphologie von Lungen-
tumoren bei athymischen und normalen BALB/c-
Mäusen wurden verglichen. Dazu wurde weib-
lichen BALB/c-Mäusen, die von männlichen
nu/+-Tieren trächtig waren, am 17. oder 19.
Tag der Trächtigkeit Urethan injiziert. Die
Nachkommen entwickelten nach durchschnitt-
lich 16 Wochen die gleiche Zahl von Lungen-
tumoren, unabhängig vom Vorhandensein oder
Fehlen des Thymus. Histologisch zeigten sich
aber Unterschiede zwischen den Tumoren bei
nu/nu- und den übrigen Tieren.

Alle Tumoren wurden als "alveologene Lungentumoren" (Adeno-
me) bezeichnet.

Tumoren bei +/-Tieren:

Struktur: Regelmäßige Anordnung der Zellen, uniform, manchmal
papillär

Zellmorphologie: Rund oder kubisch, reichlich Zytoplasma,
hell basophil

Kern: Blasig

Wachstum: Gut definierte Grenzen

Tumoren bei nu/nu-Tieren:

Struktur: Heterogen, mit Herden und breiten, peripheren
Streifen von dichtem, stark basophilem Gewebe,
das mit dem gewöhnlichen Gewebe gemischt ist

Zellmorphologie: In den basophilen Arealen: Kleine Zellen,
wenig Zytoplasma;

Kern: Basophil, mehr zelluläre und Kern-Atypie als in nor-
malen Adenomen

Um die Unterschiede zwischen den Tumoren von nu/nu- und +/-Tieren zu bestätigen, wurden 26 ausgewählte Tumoren blind von vier Pathologen nach einem Punktesystem bewertet. Jeder Pathologe definierte die für ihn wichtigen Parameter und bewertete sie mit 1 bis 3 Punkten.

Die ausgewählten Parameter waren:	Zahl der Pathologen, die diesen Parameter bewerteten:
Tumorheterogenität (Pleomorphie)	3
Papillarität	4
Kernatypie	1
Kernheterogenität	1
atypische Zellen	2
Basophilie	2
Anaplasie	1
Invasivität	3(einmal differenziert nach interner und peripherer Invasivität)

Ref. (11): Toth, B. (1978)

Anlaß und Ziel: Die Karzinogenität von Formylhydrazin wurde untersucht, indem es als 0,125 %ige Lösung über das Trinkwasser an sechs Wochen alte männliche und weibliche Swiss-Mäuse verabreicht wurde.

Es wurden Adenome und Adenokarzinome gefunden. Es wird keine Beschreibung gegeben, sondern betreffs des Aussehens der Tumoren auf die Refs. (3) und (8) verwiesen.

Anhang 4

Kurzbeschreibungen der Referenzen zur Klassifikation epithelialer Lungentumoren der Ratte:

Ref. (1): Lijinsky, W. , Tomatis, L. u. Wenjon, C. (1969)

Anlaß und Ziel: Im Rahmen eines Untersuchungsprogramms, das einen möglichen Zusammenhang zwischen Molekulargewicht und tumorerzeugender Potenz bei zyklischen Nitrosaminen aufklären sollte, wurden N-Nitrosoheptamethylenimin und N-Nitrosooctamethylenimin über das Trinkwasser an MRC Ratten (männlich und weiblich) verabreicht.

Alle gefundenen Lungentumoren wurden als Plattenepithelkarzinome Klassifiziert.

Plattenepithelkarzinom:

Ursprung: Anscheinend häufig von großen zystischen Läsionen ausgehend, die Epidermoidzysten ähneln; manchmal auch von Bronchiektasen ausgehend

Lokalisation: Mittlere oder äußere Lungenbereiche

Struktur: Gruppen von Epithelzellen, die das Parenchym von der Zystenwand aus infiltrieren; oder solide Knoten; häufig metaplastische Veränderungen

Wachstum: Eventuell infiltrierend, siehe unter "Struktur"

Ref. (2) Bürkle, G. (1974)

War nicht verfügbar.

Ref. (3): Taylor, H.W. u. Nettesheim, P. (1975)

Anlaß und Ziel: Die Karzinogenität von Nitrosoheptamethylenimin (NHMI) für Fischer 344 und Sprague-Dawley Ratten in verschiedenen Dosierungen und bei verschiedenen Applikationswegen (intra-gastrisch und subkutan) wurde untersucht.

Die induzierten Lungentumoren wurden als Plattenepitheltumoren und alveologene Adenome und Adenokarzinome klassifiziert.

alveologene Adenome und Adenokarzinome:

Vorkommen: Als einzige Tumortypen nach subkutaner NHMI-Applikation aufgetreten, Selten nach intragastrischer Applikation: 3 von 56 (5,4 %) der Lungentumoren bei allen Tieren, bzw. 3 von 13 (23 %) Tumoren bei Sprague-Dawley Ratten waren alveologene Adenome. die übrigen Plattenepitheltumoren.

Keine Beschreibung!

Plattenepitheltumoren:

Vorkommen: Nur nach intragastrischer NHMI-Applikation
Struktur: Aus gut differenzierten Epithelzellen, die große Mengen Keratin produzieren
Zellmorphologie: Intrazelluläre Brücken und Keratohyalin-granula in keratinisierenden Zellen
Wachstum: Kein invasives Wachstum beobachtet (obwohl bekannt ist, daß diese Tumoren invasiv werden und metastasieren können)

Ref. (4): Konishi, Y., Denda, A., Kondo, H. u. Takahashi, S. (1976)

Anlaß und Ziel: Um die organotrope Karzinogenität von N-bis(2-hydroxypropyl)Nitrosamin (DHPN) bei Ratten zu untersuchen, wurde männlichen Wistar-Ratten über 25 Wochen DHPN mit dem Trinkwasser appliziert.

Am häufigsten wurden tumoröse Veränderungen der Lunge - Adenome, Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und kombinierte Adeno-/Plattenepithelkarzinome - beobachtet.

Makroskopisches Aussehen der Lungentumoren:

Mutiple weißliche und gräuliche Tumoren, scharf von umgebendem Gewebe abgegrenzt, bis 1,5 cm Durchmesser

Mikroskopisches Aussehen:

Adenom:

Struktur: Solide Haufen und Stränge epithelialer Zellen

Zellmorphologie: Zellen zytoplasmareich
Kern: Einheitliche Größe und Form

Adenokarzinom:

Struktur: Glandulär oder papillär, oft Bindegewebsproliferation im Interstitium
Zellmorphologie: Form kubisch oder zylinderförmig
Mitosen: Häufig
Metastasen: Bei alle Tieren der höheren Dosierungsgruppe
(18 von insgesamt 29 Tieren mit Adenokarzinomen
= 62,1 %)

Plattenepithelkarzinom:

Struktur: Keratinisierung
Wachstum: Invasion des umgebenden Lungengewebes

kombiniertes Adeno- und Plattenepithelkarzinom:

Struktur: Mischung squamöser und zylinderförmiger Zellen

Ref. (5): Konishi, Y., Kondo, H., Ikeda, T., Denda, A.,
Kawabata, A. u. Shoji, Y. (1978)

Anlaß und Ziel: Der Zusammenhang zwischen karzinogener Aktivität und verabreichter Dosis von N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamin (DHPN) bei männlichen Wistar Ratten wurde untersucht. Dazu wurde den Tieren für 25-52 Wochen DHPN in zwei verschiedenen Dosierungen über das Trinkwasser verabreicht.

Es wurden Adenome, Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und kombinierte Karzinome der Lunge gefunden.

Makroskopisches Aussehen: Multiple, glänzend weiße oder weiß-grünliche Tumoren; Durchmesser 0,5-2,8 cm, mit unregelmäßiger Oberfläche

Als maligne wurden nur solche Tumoren diagnostiziert, die neben Kernatypie und Mitosen außerdem Invasion der Kapsel oder der Submukosa zeigten und/oder die ins Lumen vaskulärer Strukturen einbrachen (Dies gilt für Tumoren allgemein, nicht nur für Lungentumoren).

Bezüglich der Histologie der Tumoren wird auf Ref. (4) verwiesen.

Ref. (6): Hecht, S.S., Chen, C.B., Ohmori, T. u. Hoffmann, D. (1980)

Anlaß und Ziel: Die Karzinogenität von N'-Nitrosornikotin und 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK), zweier Tabak-spezifischer Nitrosamine, für männliche und weibliche F 344 Ratten wurde untersucht. Durch NNK wurden bei 67 % der Tiere (sowohl weiblich als auch männlich) Lungentumoren induziert.

Die gefundenen Tumoren - Adenome, Adenokarzinome und adeno-squamöse Karzinome - werden nicht beschrieben!

Ref. (7): Boorman, G.A. (1985)

Anlaß und Ziel: Der Autor beschreibt spontane und induzierte Lungentumoren bei Ratten und teilt diese in drei Gruppen (alveolär/bronchioläre Adenome bzw. Karzinome und Plattenepithelkarzinome) ein. Er liefert damit einen Beitrag zu einer umfassenden Darstellung pathologischer Veränderungen bei Labortieren, die in Form einer Monographiensammlung erschienen ist. Diese "Monographs on Pathology of Laboratory Animals" sollen besonders den Pathologen, die an Studien zur Sicherheitsüberprüfung von Stoffen beteiligt sind, zur Information dienen. Sie sollen darüber hinaus zu einer besseren Verständigung auf internationaler Ebene zwischen verantwortlichen Personen in Regierungen, Industrie und Hochschulen, die sich mit dem öffentlichen Gesundheitswesen befassen, führen. Initiiert wurden die Bücher dieser Reihe vom International Life Science Institute (ILSI), das gegründet wurde, um die kooperative Lösung von kritischen Fragen der Gesundheit und der Sicherheit von Chemikalien zu fördern, da solche Fragen am besten gelöst werden könnten, wenn sich Behörden und Industrie wissenschaftlichen Erkenntnissen unterordnen.

bronchiolär/alveoläres Adenom:

Synonyme: Pulmonales Adenom
Alveologenes Adenom

Makroskopisches Aussehen: Grau-weißlicher, runder und glatter Knoten unter Pleura oder auf Schnittfläche, Durchmesser gewöhnlich 1.5 mm, scharf von umgebendem Gewebe demarkiert, oft etwas erhaben

Mikroskopisches Aussehen:

Struktur: Solide, glanduläre (Zellen um zentrales Lumen) oder papilläre (papilläre Projektionen) Struktur, die die zugrundeliegende Alveolarstruktur verdrängt; wenig Bindegewebe, kaum Entzündungszellen

Zellmorphologie: Bei glandulärer Struktur: Zellen kubisch oder hochprismatisch, mäßige Atypie
Bei solider Form: Uniforme Zellen, schlecht definierte Zellgrenzen, basophil

Mitosen: Häufig (glanduläre Struktur)
Vereinzelt (Solide Struktur)

Kern: Länglich (glanduläre Struktur)

Rund, wechselnde Größe, mäßige Atypie (solide Struktur)

Wachstum: Keine Invasivität, scharf von umgebendem Gewebe demarkiert, Kompression und Kollaps der angrenzenden Alveolen

Metastasen: Keine

Ultrastruktur: Besonders kennzeichnend sind osmiophile lamelläre Organellen, die auf Ursprung von Typ II Pneumozyten hinweisen

bronchiolär/alveoläres Karzinom:

Synonyme: Bronchioläres Karzinom
Alveolarzellkarzinom
Adenokarzinom
Karzinom

Makroskopisches Aussehen: Makroskopisch erkennbar; feste, blasse, weiße bis rosafarbene, unregelmäßige glatte Knoten, die über die Pleuraoberfläche ragen; können auch ganzen Lungenlappen einnehmen; spontane Tumoren sind meistens solitär und treten in peripheren Lungenarealen auf.

Mikroskopisches Aussehen:

Struktur: Zellen können entlang der präformierten alveolären Strukturen wachsen oder solide, papilläre und glanduläre Strukturen bilden, die die zugrundeliegende alveoläre Architektur zerstören; gelegentlich Metaplasien; schlecht differenzierte Tumoren rufen scirrhöse Veränderungen hervor

Zellmorphologie: Rund (solide Struktur)
Prismatisch (glanduläre/papilläre Struktur)
Schlecht definierte Zellgrenzen und mäßige
Zytoplasmamenge; in weniger gut differenz-
zierten Tumoren: Pleomorph, spindelzellig
Wachstum: Oft schlecht abgegrenzt, invadieren Pleura, Gefäße
oder angrenzende Bronchien und Bronchiolen
Metastasen: Selten (eine Veröffentlichung berichtet von einem
metastasierenden Tumor bei 21 gefundenen pulmona-
len Karzinomen, das sind 4,8 %)
Ultrastruktur: Tumorzellen sind charakterisiert durch intra-
zytoplasmatische Einschlüsse mit parallelen,
sich überkreuzenden Lamellen, wie sie auch in
Typ II Pneumozyten gefunden werden

Plattenepithelkarzinom:

Synonym: Epidermoidkarzinom

Makroskopisches Aussehen: Solide Massen mit krümeligem Mate-
rial (Keratin) im Zentrum; bei induzierten
Tumoren oft am Applikationsort des Karzino-
gens entstehend

Mikroskopisches Aussehen:

Struktur: Oft viel Narbengewebe; spontane Tumoren: Relativ
wohlgeordnet; induzierte Tumoren: Verschieden gut
differenzierte Areale nebeneinander

Zellmorphologie: Spontane Tumoren: Oft wenig Atypie, keratin-
produzierende Zellen, geordnete Differenzie-
rung

Induzierte Tumoren: Anaplastischer als spon-
tane, gut differenzierte und polymorphe Zel-
len nebeneinander

Kern: Bei induzierten Tumoren oft hyperchromatisch

Mitosen: Bei induzierten Tumoren oft zahlreich

Wachstum: Invasiv

Metastasen: Einer von drei spontanen Tumoren, von denen in
der Literatur berichtet wird, metastasierte ins
Mediastinum

Lage: Mehr zentral in Lunge als bronchiolär/alveoläre Tumo-
ren

Allgemein gilt: Das bronchiolär/alveoläre Adenom scheint ei-
ne Stufe bei der Entwicklung von der Hyperplasie zum Karzi-
nom zu sein. Aber da offenbar nicht alle Veränderungen bis
hin zum Karzinom progredieren, ist eine Unterscheidung in
Hyperplasie, Adenom und Karzinom sinnvoll.

Für das bronchiolär/alveoläre Karzinom gilt, daß unklar ist,
ob es von Beginn an maligne ist oder malignen Veränderungen
unterliegt. Es gibt auch Mischungen bronchiolär/alveolärer

Karzinome mit squamösen Arealen, diese sollten als bronchio-lär/alveoläre Karzinome diagnostiziert werde. Die Diagnose "Plattenepithelkarzinom" bleibt solchen Tumoren vorbehalten, die ausschließlich aus squamösen Zellen bestehen, Diese Tumoren entwickeln sich oft an solchen Stellen, wo bereits metaplastische Veränderungen stattgefunden haben.

ANHANG 5

Liste der 203 ausgewerteten Veröffentlichungen

- 1) ALLEN, J.W., STONER, G.D., PEREIRA, M.A., BACKER, L.C., SHARIEF, Y., HATCH, G.G., CAMPBELL, J.A. u. NESNOW, S. (1986):
Tumorigenesis and genotoxicity of ethyl carbamate in rodent cells.
Cancer Res. 46, 4911-4915
- 2) ALTHOFF, J., HILFRICH, J., KRÜGER, F.W. u. BERTRAM, B. (1974):
The carcinogenic effect of 2-oxo-propyl-propylnitrosamine in Sprague-Dawley rats.
Z. Krebsforsch. 81, 23-28
- 3) ALTHOFF, J., POUR, P., CARDESA, A. u. MOHR, U. (1972):
Comparative studies of neoplastic response to a single dose of nitroso compounds: 1. The effect of N-nitroso-hexamethyleneimine in Syrian golden hamsters and Swiss mice.
Z. Krebsforsch. 78, 78-81
- 4) ANDERSON, L.M. (1978):
Two crops of lung tumors in Balb/c mice after a single transplacental exposure to urethane.
Cancer Lett. 5, 55-59
- 5) ANDERSON, L.M. u. BUDINGER, J.M. (1981):
Qualitative histological differences between transplacentally induced lung tumors in young and aging mice.
Cancer Lett. 11, 285-293
- 6) ANDERSON, L.M., BUDINGER, J.M., MARONPOT, R.R. u. GOOD, R.A. (1978):
Transplacental lung tumorigenesis in the athymic mouse.
Cancer Res. 38, 137-141
- 7) ASAHINA, S., ANDREA, J., CARMEL, A., ARNOLD, E., BISHOP, Y., JOSHI, S., COFFIN, D. u. EPSTEIN, S.S. (1972):
Carcinogenicity of organic fractions of particulate pollutants collected in New York City and administered subcutaneously to infant mice.
Cancer Res. 32, 2263-2268
- 8) BANNASCH, P., MAYER, D. u. KRECH, R. (1979):
Neoplastische und präneoplastische Veränderungen bei Ratten nach einmaliger oraler Applikation von N-Nitrosomorpholin.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 94, 233-248
- 9) BECKER, F.F. (1982):
Morphological classification of mouse liver tumors based on biological characteristics.
Cancer Res. 42, 3918-3923
- 10) BENYA, T.J., BUSEY, W.M., DORATO, M.A. u. BERTEAU, P.E. (1982):
Inhalation carcinogenicity bioassay of vinyl bromide in rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 64, 367-379
- 11) BÜRSÜNYI, M., TÜRÖK, G., PINTER, A., SURJAN, A., NADASDI, L. u. ROLLER, P. (1980):
Carcinogenic effect of dinitrosopiperazine in adult Swiss mice after transplacental or translactational exposure.
Cancer Res. 40, 2925-2927

- 12) BORCHERT, P., MILLER, J.A., MILLER, E.C. u. SHIRES, T.K. (1973):
1'-hydroxysafrole, a proximate carcinogenic metabolite of safrole
in the rat and mouse.
Cancer Res. 33, 590-600
- 13) BRENNAN, L.M. u. CREASIA, D.A. (1982):
The effects of methapyrilene hydrochloride on hepatocarcinogenicity and
pentobarbital-induced sleeping time in rats and mice.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 66, 252-258
- 14) BUENING, M.K., LEVIN, W., KARLE, J.M., YAGI, H., JERINA, D.M. u.
CONNEY, A.H. (1979):
Tumorigenicity of bay-region epoxides and other derivatives of chrysene
and phenanthrene in newborn mice.
Cancer Res. 39, 5063-5068
- 15) BUENING, M.K., LEVIN, W., WOOD, A.W., CHANG, R.L., LEHR, R.E., TAYLOR, C.W.,
YAGI, H., JERINA, D.M. u. CONNEY, A.H. (1980):
Tumorigenic activity of benzo(e)pyrene derivatives on mouse skin and in
newborn mice.
Cancer Res. 40, 203-206
- 16) BUENING, M.K., LEVIN, W., WOOD, A.W., CHANG, R.L., YAGI, H., KARLE, J.M.,
JERINA, D.M. u. CONNEY, A.H. (1979):
Tumorigenicity of the dihydriols of dibenzo(a,h)anthracene on mouse skin
and in newborn mice.
Cancer Res. 39, 1310-1314
- 17) BULL, R., ROBINSON, M., LAURIE, R., STONER, G., GREISINGER, E., MEIER, J.
u. STOBBER, J. (1984):
Carcinogenic effects of acrylamide in Sencar and A/J mice.
Cancer Res. 44, 107-111
- 18) BUSBY, W.F., SHUKER, D.E.G., CHARNLEY, G., NEWBERNE, P.M., TANNENBAUM, S.R.
u. WOGAN, G.N. (1985):
Carcinogenicity in rats of the nitrosated bile acid conjugates N-nitroso-
glycocholic acid and N-nitrosotaurocholic acid.
Cancer Res. 45, 1367-1371
- 19) CARDESA, A., POUR, P., ALTHOFF, J. u. MOHR, U. (1974):
Comparative studies of neoplastic response to a single dose of nitroso
compounds: 4. The effect of dimethyl- and diethyl-nitrosamine in Swiss mice.
Z. Krebsforsch. 81, 229-233
- 20) CASTONGUAY, A., LIN, D., STONER, G.D., RADOK, P., FURUYA, K., HECHT, S.S.,
SCHUT, H.A.J. u. KLAUNIG, J.E. (1983):
Comparative carcinogenicity in A/J mice and metabolism by cultured mouse
peripheral lung of N'-nitrosornicotine, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-py-
ridyl)-1-butanone, and their analogues.
Cancer Res. 43, 1223-1229
- 21) CHACKO, M. u. BHIDE, S.V. (1986):
Carcinogenicity, perinatal carcinogenicity, and teratogenicity of low
dose-metronidazole (MNZ) in Swiss mice.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 112, 135-140

- 22) CHANG, R.L., LEVIN, W., WOOD, A.W., KUMAR, S., YAGI, H., JERINA, D.M., LEHR, R.E. u. CONNEY, A.H. (1984):
Tumorigenicity of dihydrodiols and diol-epoxides of benz(c)acridine in newborn mice.
Cancer Res. 44, 5161-5164
- 23) CHANG, R.L., LEVIN, W., WOOD, A.W., LEHR, R.E., KUMAR, S., YAGI, H., JERINA, D.M. u. CONNEY, A.H. (1981):
Tumorigenicity of the diastereomeric bay-region benzo(e)pyrene9,10-diol-11,12-epoxides in newborn mice.
Cancer Res. 41, 915-918
- 24) CHANG, R.L., LEVIN, W., WOOD, A.W., LEHR, R.E., KUMAR, S., YAGI, H., JERINA, D.M. u. CONNEY, A.H. (1982):
Tumorigenicity of bay-region epoxides and other benzo-ring derivatives of dibenzo(a,h)pyrene and dibenzo(a,i)pyrene on mouse skin and in newborn mice.
Cancer Res. 42, 25-29
- 25) CHANG, R.L., LEVIN, W., WOOD, A.W., SHIRAI, N., RYAN, A.J., DUKE, C.C., JERINA, D.M. u. HOLDER, G.M. (1986):
High tumorigenicity of the 3,4-dihydrodiol of 7-methylbenz(c)acridine on mouse skin and in newborn mice.
Cancer Res. 46, 4552-4555
- 26) CHANG, R.L., LEVIN, W., WOOD, A.W., YAGI, H., TADA, M., VYAS, K.P., JERINA, D.M. u. CONNEY, A.H. (1983):
Tumorigenicity of enantiomers of chrysene1,2-dihydrodiol and of the diastereomeric bay-region chrysene1,2-diol-epoxides on mouse skin and in newborn mice.
Cancer Res. 43, 192-196
- 27) CHANG, R.L., WISLOCKI, P.G., KAPITULNIK, J., WOOD, A.W., LEVIN, W., YAGI, H., MAH, H.D., JERINA, D.M. u. CONNEY, A.H. (1979):
Carcinogenicity of 2-hydroxy-benzo(a)pyrene and 6-hydroxy-benzo(a)pyrene in newborn mice.
Cancer Res. 39, 2660-2664
- 28) CHUNG, F.L., TANAKA, T. u. HECHT, S.S. (1986):
Induction of liver tumors in F 344 rats by crotonaldehyde.
Cancer Res. 46, 1285-1289
- 29) DELCLOS, K.B., TARPLEY, W.G., MILLER, E.C. u. MILLER, J.A. (1984):
4-aminoazobenzene and N,N-dimethyl-4-aminoazobenzene as equipotent hepatic carcinogens in male C57BL/6 x C3H/HeF1 mice and characterization of N-(deoxy-guanosin-8-yl)-4-aminoazobenzene as the major persistent hepatic DNA-bound dye in these mice.
Cancer Res. 44, 2540-2550
- 30) DELLA PORTA, G., CABRAL, J.R. u. ROSSI, L. (1984):
Carcinogenicity study of rifampicin in mice and rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 43, 293-302
- 31) DELLA PORTA, G., DRAGANI, T.A., BARALE, R. u. ZUCCONI, D. (1984):
Carcinogenic activity in mice of diftalone, an anti-inflammatory agent.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 108, 308-311

- 32) DICKHAUS, S., REZNIK, G., GREEN, U. u. KETKAR, M. (1977):
The carcinogenic effect of beta-oxidized dipropyl nitrosamine in mice.
Z. Krebsforsch. 90, 253-258
- 33) DICKHAUS, S., REZNIK, G., GREEN, U. u. KETKAR, M. (1978):
The carcinogenic effect of beta-oxidized dipropyl nitrosamine in mice.
II. 2-hydroxypropyl-N-propyl nitrosamine and 2-oxo-propyl-N-propyl-
nitrosamine.
Z. Krebsforsch. 91, 189-193
- 34) DREW, R.T., BOORMAN, G.A., HASEMAN, J.K., Mc CONNELL, E.E., BUSEY, W. u.
MOORE, J.A. (1983):
The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known
carcinogen in rats, mice, and hamsters.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 68, 120-130
- 35) DUNNICK, J.K., BOORMAN, G.A., HASEMAN, J.K., LANGLOSS, J., CARDY, R.H. u.
MANUS, A.G. (1986):
Lung neoplasms in rodents after chronic administration of dimethyl-
hydrogen-phosphite.
Cancer Res. 46, 264-270
- 36) EISENBRAND, G., PREUSSMANN, R. u. SCHMAHL, D. (1978):
Carcinogenicity of N-nitrosoephedrine in rats.
Cancer Lett. 5, 102-106
- 37) ENOMOTO, M., HATANAKA, J., IGARASHI, S., UWANUMA, Y., ITO, H., ASAOKA, S.,
IYATOMI, A., KUYUMA, S., HARADA, T. u. HAMASAKI, T. (1982):
High incidence of angiosarcomas in brown-fat tissue and livers of mice
fed sterigmatocystin.
Food Chem. Toxicol. 20, 547-556
- 38) FERON, V.J., HENDRICKSEN, C.F.M., SPEEK, A.J., TIL, H.P. u. SPIT, B.J. (1981):
Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats.
Food Cosmet. Toxicol. 19, 317-333
- 39) FUJII, K. (1983):
Induction of tumors in transplacental or neonatal mice administered
3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene or 4-aminoazobenzene.
Cancer Lett. 17, 321-325
- 40) FUJII, K., KURATA, H., ODASHIMA, S. u. HATSUDA, Y. (1976):
Tumor induction by a single subcutaneous injection of sterigmatocystin
in newborn mice.
Cancer Res. 36, 1615-1618
- 41) FUJII, K. u. NAKADATE, M. (1977):
Tumor induction by a single subcutaneous injection of N-methyl-N'-nitro-
N-nitrosoguanidine and its derivatives in newborn mice.
Z. Krebsforsch. 90, 313-319
- 42) FUJII, K. u. NOMOTO, K.I. (1983):
Tumor induction by a single subcutaneous injection of 1-butyl-1-nitrosurea
or 1-butylurea in newborn mice.
Cancer Lett. 18, 321-328

- 43) FUJII, K. u. TAKAHASHI, H. (1974):
Tumor induction with a single administration of N-2-fluorenylacetamide or N-hydroxy-2-fluorenylacetamide to newborn mice: Effect of age after birth.
Gann 65, 345-349
- 44) FUKUDA, K., MATSUSHITA, H., SAKABE, H. u. TAKEMOTO, K. (1981):
Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrichloride, and benzoyl chloride in mice by skin application.
Gann 72, 655-664
- 45) FUKUNISHI, R., TERASHI, S., WATANABE, K. u. KAWAJI, K. (1972):
High yield of hepatic tumors in rats by cycasin.
Gann 63, 575-578
- 46) GARCIA, H. u. LIJINSKY, W. (1972):
Tumorigenicity of five cyclic nitrosamines in MRC rats.
Z. Krebsforsch. 77, 257-261
- 47) GINER-SOROLLA, A., GREENBAUM, J.H., LAST-BARNEY, K. u. ANDERSON, L.M. (1979):
N6(methylnitroso)adenosine: A carcinogenic nitrosamine derived from a naturally-occurring nucleoside.
Cancer Lett. 6, 79-82
- 48) GOODALL, C.M. u. KENNEDY, T.H. (1976):
Carcinogenicity of dimethylnitramine in NZR rats and NZO mice.
Cancer Lett. 1, 295-298
- 49) GREEN, U., KONISHI, Y., KETKAR, M.B. u. ALTHOFF, J. (1980):
Comparative study of the carcinogenic effect of BHP and BAP on NMRI mice.
Cancer Lett. 9, 257-261
- 50) GRICE, H.C., MOODIE, C.A. u. SMITH, D.C. (1973):
The carcinogenic potential of aflatoxin or its metabolites in rats from dams fed aflatoxin pre- and postpartum.
Cancer Res. 33, 262-268
- 51) GUPTA, B.N., Mc CONNELL, E.E., MOORE, J.A. u. HASEMANN, J.K. (1983):
Effects of a polybrominated biphenyl mixture in the rat and mouse.
2. Lifetime study.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 68, 19-35
- 52) HABS, M., SCHMAHL, D. u. WIESSLER, M. (1978):
Carcinogenicity of acetoxymethyl-methyl-nitrosamine after subcutaneous, intravenous, and intrarectal application in rats.
Z. Krebsforsch. 91, 217-221
- 53) HABS, M., SHUBIK, P. u. EISENBRAND, G. (1986):
Carcinogenicity of methapyrilene hydrochloride, mepyramine hydrochloride, thenyldiamine hydrochloride, and pyribenzamine hydrochloride in Sprague-Dawley rats.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 111, 71-74
- 54) HAGIWARA, A., SHIBATA, M., HIROSE, M., FUKUSHIMA, S. u. ITO, N. (1984):
Long-term toxicity and carcinogenicity study of sodium o-phenylphenate in B6C3F1 mice.
Food Chem. Toxicol. 22, 809-814

- 55) HANADA, M., YUTANI, C. u. MIYAJI, T. (1973):
Induction of hepatoma in mice by benzene hexachloride.
Gann 64, 511-513
- 56) HECHT, S.S., EL-BAYOUMY, K., RIVENSON, A. u. FIALA, E. (1982):
Comparative carcinogenicity of o-toluidine hydrochloride and
o-nitrosotoluene in F-344 rats.
Cancer Lett. 16, 103-108
- 57) HECHT, S.S., RADOK, L., AMIN, S., HUIE, K., MELIKIAN, A.A., HOFFMANN, D.,
PATAKI, J. u. HARVAY, R.G. (1985):
Tumorigenicity of 5-methylchrysene dihydrodiols and dihydrodiol epoxides
in newborn mice and on mouse skin.
Cancer Res. 45, 1449-1452
- 58) HECHT, S.S., TRUSHIN, N., CASTONGUAY, A. u. RIVENSON, A. (1986):
Comparative tumorigenicity and DNA methylation in F 344 rats by 4-(methyl-
nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and N-nitrosodimethylamine.
Cancer Res. 46, 498-502
- 59) HIRAO, K., SHINOHARA, Y., TSUDA, H., FUKUSHIMA, S., TAKAHASHI, M. u.
ITO, N. (1976):
Carcinogenic activity of quinoline on rat liver.
Cancer Res. 36, 329-335
- 60) HIRONO, I., SHIMIZU, M., FUSHUMI, K., MORI, H. u. KATO, K. (1973):
Carcinogenic activity of Petasites japonicus maxim., a kind of coltsfoot.
Gann 64, 527-528
- 61) HIRONO, I., UENO, I., AISO, S., YAMAJI, T. u. HAGA, M. (1983):
Carcinogenic activity of Farfugium japonicum and Senecio cannabifolius.
Cancer Lett. 20, 191-198
- 62) HIROSE, M., MAEKAWA, A., KAMIYA, S. u. ODASHIMA, S. (1979):
Carcinogenic effect of N-ethyl- and N-amyl-N-nitrosourethans on
female Donryu rats.
Gann 70, 653-662
- 63) HOFFMANN, D., RIVENSON, A., AMIN, S. u. HECHT, S.S. (1984):
Dose-response study of the carcinogenicity of tobacco-specific
N-nitrosamines in F 344 rats.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 108, 81-86
- 64) HOOS, A., HABS, M. u. SCHMAHL, D. (1985):
Comparison of liver tumor frequencies after intermittent oral administration
of different doses of N-nitrosopyrrolidine in Sprague-Dawley rats.
Cancer Lett. 26, 77-82
- 65) HOSAKA, S., MATSUSHIMA, T., HIRONO, I. u. SUGIMURA, T. (1981):
Carcinogenic activity of 3-amino-1-methyl-5H-pyrido(4,3-b)indole (TRP-P-2),
a pyrolysis product of tryptophan.
Cancer Lett. 13, 23-28
- 66) ITO, N., NAGASAKI, H., MAKIURA, S. u. ARAI, M. (1974):
Histopathological studies on liver tumorigenesis in rats treated with
polychlorinated biphenyls.
Gann 65, 545-549

- 67) ITO, N., OGISO, T., FUKUSHIMA, S., SHIBATA, M. u. HAGIWARA, A. (1984):
Carcinogenicity of captafol in B6C3F1 mice.
Gann 75, 853-865
- 68) KALENGAYI, M.M.R. u. DESMET, V.J. (1975):
Sequential histological and histochemical study of the rat liver during
Aflatoxin B1-induced carcinogenesis.
Cancer Res. 35, 2845-2852
- 69) KANISAWA, M., KATOH, H. u. AISO, K. (1974):
Carcinogenicity of potassium 1-methyl-7-(2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl)-
4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylate in ICR mice.
Gann 65, 1-11
- 70) KAPITULNIK, J., WISLOCKI, P.G., LEVIN, W., YAGI, H., JERINA, D.M. u.
CONNEY, A.H. (1978):
Tumorigenicity studies with diol-epoxides of benzo(a)pyrene which
indicate that (+/-)-trans-7beta,8alpha-dihydroxy-9alpha,10alpha-
epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene is an ultimate carcinogen
in newborn mice.
Cancer Res. 38, 354-358
- 71) KAPITULNIK, J., WISLOCKI, P.G., LEVIN, W., YAGI, H., THAKKER, D.R.,
AGAKI, H., KOREEDA, M., JERINA, D.M. u. CONNEY, A.H. (1978):
Marked differences in the carcinogenic activity of optically pure
(+)- and (-)-trans-7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo(a)pyrene in
newborn mice.
Cancer Res. 38, 2661-2665
- 72) KELLY, W.A., NELSON, L.W., HAWKINS, H.C. u. WEIKEL, J.H. (1974):
An evaluation of the tumorigenicity of cyclophosphamide and urethan
in newborn mice.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 27, 629-640
- 73) KIMURA, N.T. u. BABA, T. (1973):
Neoplastic changes in the rat liver induced by polychlorinated
biphenyl.
Gann 64, 105-108
- 74) KOCIBA, R.J., KEYES, D.G., BEYER, J.E., CARREON, R.M., WADE, C.E.,
DITTENBER, D.A., KALNINS, R.P., FRAUSON, L.E., PARK, C.N., BARNARD, S.D.,
HUMMEL, R.A. u. HUMISTON, C.G. (1978):
Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of
2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 46, 279-303
- 75) KOCIBA, R.J., Mc COLLISTER, S.B., PARK, C., TORRELSON, T.R. u.
GEHRING, P.J. (1974):
1,4-dioxane. 1. Results of a two-year ingestion study in rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 30, 275-286
- 76) KONISHI, Y., DENDA, A., KONDO, H. u. TAKAHASHI, S. (1976):
Lung carcinomas induced by oral administration of N-bis(2-hydroxy-
propyl)-nitrosamine in rats.
Gann 67, 773-780
- 77) KONISHI, Y., IKEDA, T., KAWABATA, A., YOSHIMURA, H. u. MIKAMI, R. (1978):
Induction of rat lung carcinoma by a single injection of N-bis(2-hy-
droxypropyl)nitrosamine.
Gann 69, 855-856

- 78) KONISHI, Y., IKEDA, T., YOSHIMURA, H., KAWABATA, A. u. MIKAMI, R. (1979):
Carcinogenic effect of N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine by a single
administration in rats.
Cancer Lett. 6, 115-119
- 79) KONISHI, Y., KONDO, H., IKEDA, T., KAWABATA, A., SHOJI, Y. u.
DENDA, A. (1978)
Effect of dose on the carcinogenic activity of orally administered
N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine in rats.
Gann 69, 573-577
- 80) KONISHI, Y., KONDO, H., INUI, S., DENDA, A., IKEDA, T. u.
KOJIMA, K. (1977):
Carcinogenic effect of N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine by oral
administration in mice.
Cancer Lett. 3, 255-257
- 81) KONISHI, Y., KONDO, H., INUI, S., DENDA, A., IKEDA, T. u. KOJIMA, K. (1978)
Organotropic effect of N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine:
Production of lung and liver tumors by its oral administration in mice.
Gann 69, 77-84
- 82) KUHARA, K., TAKANASHI, H., HIRONO, I., FURUYA, T. u. ASADA, Y. (1980):
Carcinogenic activity of clivorine, a pyrrolizidine alkaloid isolated
from *Ligularia dentata*.
Cancer Lett. 10, 117-122
- 83) KYRIAZIS, A.P., KOKA, M. u. VESSELINOVITCH, S.D. (1974):
Metastatic rate of liver tumors induced by diethylnitrosamine
in mice.
Cancer Res. 34, 2881-2886
- 84) LEE, K.P., TROCHIMOWICZ, H.J. u. REINHARDT, C.F. (1985):
Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by
inhalation for two years.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 79, 179-192
- 85) LEOPOLD, W.R., BATZINGER, R.P., MILLER, E.C., MILLER, J.A. u.
EARHART, R.H. (1981):
Mutagenicity, tumorigenicity, and electrophilic reactivity of the
stereoisomeric platinum(II)complexes of 1,2-diaminocyclohexane.
Cancer Res. 41, 4368-4377
- 86) LEOPOLD, W.R., MILLER, E.C. u. MILLER, J.A. (1979):
Carcinogenicity of antitumor cis-platinum(II)coordination complexes
in the mouse and rat.
Cancer Res. 39, 913-918
- 87) LEVIN, W., BUENING, M.K., WOOD, A.W., CHANG, R.L., THAKKER, D.R.,
JERINA, D.M. u. CONNEY, A.H. (1979):
Tumorigenic activity of 3-methylcholanthrene metabolites on mouse
skin and in newborn mice.
Cancer Res. 39, 3549-3553
- 88) LEVIN, W., CHANG, R.L., WOOD, A.W., THAKKER, D.R., YAGI, H., JERINA, D.M.
u. CONNEY, A.H. (1986):
Tumorigenicity of optical isomers of the diastereomeric bay-region
3,4-diol-epoxides of benzo(c)phenanthrene in murine tumor models.
Cancer Res. 46, 2257-2261

- 89) LIJINSKY, W. (1984):
Chronic toxicity tests of pyrilamine maleate and methapyrilene hydrochloride in F 344 rats.
Food Chem. Toxicol. 22, 27-30
- 90) LIJINSKY, W. u. KOVATCH, R.M. (1986):
The effect of age on susceptibility of rats to carcinogenesis by two nitrosamines.
Jpn. J. Cancer Res. 77, 1222-1226
- 91) LIJINSKY, W., KOVATCH, R.M. u. SINGER, S.S. (1986):
Carcinogenesis in F-344 rats induced by nitrosohydroxyalkyl-chloro-ethylureas.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 112, 221-228
- 92) LIJINSKY, W. u. REUBER, M.D. (1980):
Carcinogenicity in rats of nitrosomethylethylamines labeled with deuterium in several positions.
Cancer Res. 40, 19-21
- 93) LIJINSKY, W. u. REUBER, M.D. (1981):
Carcinogenic effect of nitrosopyrrolidine, nitrosopiperidine, and nitrosohexamethyleneimine in Fischer rats.
Cancer Lett. 12, 99-103
- 94) LIJINSKY, W. u. REUBER, M.D. (1983):
Comparative carcinogenesis by some aliphatic nitrosamines in Fischer rats.
Cancer Lett. 14, 297-302
- 95) LIJINSKY, W. u. REUBER, M.D. (1983):
Carcinogenesis in Fischer rats by nitrosodipropylamine, nitrosodibutylamine, and nitrosobis(2-oxopropyl)amine given by gavage.
Cancer Lett. 19, 207-213
- 96) LIJINSKY, W. u. REUBER, M.D. (1983):
Carcinogenicity of hydroxylated alkyl nitrosoureas and of nitrosooxazololidones by mouse skin painting and by gavage in rats.
Cancer Res. 43, 214-221
- 97) LIJINSKY, W. u. REUBER, M.D. (1983):
Chronic toxicity study of vinyl acetate in Fischer rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 68, 43-53
- 98) LIJINSKY, W. u. REUBER, M.D. (1984):
Carcinogenesis in rats by nitrosodimethylamine and other nitroso-methylalkylamines at low doses.
Cancer Lett. 22, 83-88
- 99) LIJINSKY, W. u. REUBER, M.D. (1984):
Dose-response study with N-nitrosodiethanolamine in F 344 rats.
Food Chem. Toxicol. 22, 23-26
- 100) LIJINSKY, W., REUBER, M.D. u. RIGGS, C.W. (1981):
Dose-response studies of carcinogenesis in rats by nitrosodiethylamine.
Cancer Res. 41, 4997-5003

- 101) LIJINSKY, W., REUBER, M.D. u. SAAVEDRA, J.E. (1984):
The effect of deuterium substitution on carcinogenesis by azoxymethane.
Cancer Lett. 24, 273-280
- 102) LIJINSKY, W., SAAVEDRA, J.E. u. REUBER, M.D. (1981):
Induction of carcinogenesis in Fischer rats by methylalkylnitrosamines.
Cancer Res. 41, 1288-1292
- 103) LIJINSKY, W., SAAVEDRA, J.E. u. REUBER, M.D. (1984):
Carcinogenesis in F-344 rats by nitrosobis(2-oxopropyl)amine and
related compounds administered in drinking water.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 107, 178-182
- 104) LIJINSKY, W., SAAVEDRA, J.E. u. REUBER, M.D. (1985):
Organ-specific carcinogenesis in rats by methyl- and ethylazoxyalkanes.
Cancer Res. 45, 76-79
- 105) LIJINSKY, W., SINGER, G.M., SAAVEDRA, J.E. u. REUBER, M.D. (1984):
Carcinogenesis in rats by asymmetric nitrosamines containing an
allyl group.
Cancer Lett. 22, 281-288
- 106) LIJINSKY, W. u. TAYLOR, H.W. (1975):
Carcinogenicity of methylated dinitrosopiperazines in rats.
Cancer Res. 35, 1270-1273
- 107) LIJINSKY, W. u. TAYLOR, H.W. (1976):
The effect of substituents on carcinogenicity of N-nitrosopyrrolidine
in Sprague-Dawley rats.
Cancer Res. 36, 1988-1990
- 108) LIJINSKY, W. u. TAYLOR, H.W. (1977):
Carcinogenicity of nitrosoazetidine and tetradeuteronitrosoazetidine
in Sprague-Dawley rats.
Z. Krebsforsch. 89, 215-219
- 109) LIJINSKY, W. u. TAYLOR, H.W. (1978):
Relative carcinogenic effectiveness of derivatives of nitrosodiethyl-
amine in rats.
Cancer Res. 38, 2391-2394
- 110) LIJINSKY, W. u. TAYLOR, H.W. (1979):
Carcinogenicity of chlorinated nitrosotrialkylureas in rats.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 94, 131-137
- 111) LIJINSKY, W., TAYLOR, H.W., MANGINO, M. u. SINGER, G.M. (1978):
Carcinogenesis of nitrosomethylundecylamine in Fischer rats.
Cancer Lett. 5, 209-213
- 112) LIN, J.K. u. WU, J.R. (1974):
Syntheses, toxicities, and carcinogenicities of carcinogenic bifunctional
aminoazo dyes.
Cancer Res. 34, 2274-2282
- 113) LOVE, L.A., LIJINSKY, W., KEEFER, L.K. u. GARCIA, H. (1977):
Chronic oral administration of 1-nitrosopiperazine at high doses
to MRC rats.
Z. Krebsforsch. 89, 69-73

- 114) MAEKAWA, A., OGIU, T., MATSUOKA, C., ONODERA, H., FURUTA, K., KUROKAWA, Y., TAKAHASHI, M., KOKUBO, T., TANIGAWA, H., HAYASHI, Y., NAKADATE, M. u. TANIMURA, A. (1984):
Carcinogenicity of low doses of N-ethyl-N-nitrosurea in F 344 rats.
Gann 75, 117-125
- 115) MAEKAWA, A., OGIU, T., ONODERA, H., FURUTA, K., MATSUOKA, C., MOCHIZUKI, M., ANJO, T., OKADA, M. u. ODASHIMA, S. (1982):
Carcinogenicity of N-alkyl-N-(acetoxymethyl)nitrosamines after subcutaneous injections in F 344 rats.
J. Cancer Res. Clin.Oncol. 104, 13-21
- 116) MATSUKURA, N., KAWACHI, T., WAKABAYASHI, K., OHGAKI, H., MORINO, K., SUGIMURA, T., NUKAYA, H. u. KOSUGE, T. (1981):
Liver cancer and precancerous changes in rats induced by the basic of tryptophan pyrolysate.
Cancer Lett. 13, 181-186
- 117) MATSUYAMA, M., SUZUKI, H., ITO, M., YAMADA, S. u. NAGAYO, T. (1972):
Strain differences in carcinogenesis by urethan administration to suckling rats.
Gann 63, 209-215
- 118) MATSUZAKI, O. (1975):
Histogenesis and growing patterns of lung tumors induced by potassium 1-methyl-1,4-dihydro-7-(2-(5nitrofuryl)vinyl)-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylate in ICR mice.
Gann 66, 259-267
- 119) MENON, M.M. u. BHIDE, S.V. (1983):
Perinatal carcinogenicity of isoniazid (INH) in Swiss mice.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 105, 258-261
- 120) MILLER, E.C., KADLUBAR, F.K., MILLER, J.A., PITOT, H.C. u. DRINKWATER, N.R. (1979):
The N-hydroxy metabolites of N-methyl-4-aminoazobenzene and related dyes as proximate carcinogens in the rat and mouse.
Cancer Res. 39, 3411-3418
- 121) MILLER, E.C., SWANSON, A.B., PHILLIPS, D.H., FLETCHER, T.L., LIEM, A. u. MILLER, J.A. (1983):
Structure-activity studies of the carcinogenicities in the mouse and rat of some naturally occurring and synthetic alkenylbenzene derivatives related to safrole and estragole.
Cancer Res. 43, 1124-1134
- 122) MIRVISH, S.S. u. GARCIA, H. (1973):
1-nitroso-5,6-dihydrouracil: Induction of liver cell carcinomas and kidney adenomas in the rat.
Z. Krebsforsch. 79, 304-308
- 123) MORI, H., SUGIE, S., NIWA, K., YOSHIMI, N., TANAKA, T. u. HIRONO, I. (1986):
Carcinogenicity of chrysazin in large intestine and liver of mice.
Jpn. J. Cancer Res. 77, 871-876

- 124) MORIYA, M., MITSUMORI, K., KATO, K., MIYAZAWA, T. u. SHIRASU, Y. (1979):
Carcinogenicity of N-nitroso-ethylenethiourea in female mice.
Cancer Lett. 7, 339-342
- 125) NAGASAKI, H., KAWABATA, H., MIYATA, Y., INOUE, K., HIRAO, K., AOE, H. u. ITO, N. (1975):
Effect of various factors on induction of liver tumors in animals by the alpha-isomer of benzene-hexachloride.
Gann 66, 185-191
- 126) NELSON, C.J., BAETCKE, K.P., FRITH, C.H., KODELL, R.L. u. SCHIEFER-STEIN, G. (1982):
The influence of sex, dose, time, and cross on neoplasia in mice given benzidine dihydrochloride.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 64, 171-186
- 127) NOMURA, T. (1973):
Carcinogenesis by urethan via mother's milk and its enhancement of transplacental carcinogenesis in mice.
Cancer Res. 33, 1677-1683
- 128) NOMURA, T. u. KANZAKI, T. (1977):
Induction of urogenital anomalies and some tumors in the progeny of mice receiving diethylstilbestrol during pregnancy.
Cancer Res. 37, 1099-1104
- 129) NOMURA, T., OKAMOTO, E., TATEISHI, N., KIMURA, S., ISA, Y., MANABE, H. u. SAKAMOTO, Y. (1974):
Tumor induction in the progeny of mice receiving 4-nitroquinoline-1-oxide and N-methyl-N-nitrosourea during pregnancy or lactation.
Cancer Res. 34, 3373-3378
- 130) OHMORI, T., KONDO, M. u. TABEI, R. (1983):
High susceptibility of specific inbred colonies of rats to N-2-fluorenyl-acetamide-induced hepatocarcinogenesis.
Gann 74, 822-828
- 131) OHSHIMA, M., WARD, J.M., SINGH, G. u. KATYAL, S.L. (1985):
Immunocytochemical and morphological evidence for the origin of N-nitrosomethylurea-induced and naturally occurring primary lung tumors in F 344/Ncr rats.
Cancer Res. 45, 2785-2792
- 132) OHTSUBO, K. u. SAITO, M. (1974):
Liver cirrhosis and hepatoma in rats induced by 3-benzylsydnone-4-acetamide.
Gann 65, 273-277
- 133) OKADA, M., SUZUKI, E. u. HASHIMOTO, Y. (1976):
Carcinogenicity of nitrosamines related to N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine and N,N-dibutyl nitrosamine in ACI/N rats.
Gann 67, 825-834
- 134) OLSEN, P., MEYER, O., BILLE, N. u. WORTZEN, G. (1986):
Carcinogenicity study on butylated hydroxytoluene (BHT) in Wistar rats exposed in utero.
Food Chem. Toxicol. 24, 1-12

- 135) OVELAR, M.Y., CARDESA, A. u. MOHR, U. (1981):
Carcinogenic effect of chronic subcutaneous injections of 2,6-dimethylnitrosomorpholine in Sprague-Dawley rats.
Cancer Lett. 13, 159-163
- 136) PAMUKCU, A.M., ERTÜRK, E., PRICE, J.M. u. BRYAN, G.T. (1972):
Lymphatic leukemia and pulmonary tumors in female Swiss mice fed bracken fern (*Pteris aquilina*).
Cancer Res. 32, 1442-1445
- 137) PECK, R.M., TAN, T.K. u. BREUNINGER-PECK, E. (1976):
Pulmonary carcinogenesis by derivatives of polynuclear aromatic alkylating agents.
Cancer Res. 36, 2423-2427
- 138) POIRIER, L.A., STONER, G.D. u. SHIMKIN, M.B. (1975):
Bioassay of alkyl halides and nucleotide base analogs by pulmonary tumor response in strain A mice.
Cancer Res. 35, 1411-1415
- 139) PONOMARKOV, V., TOMATIS, L. u. TURUSOV, V. (1976):
The effect of long-term administration of phenobarbitone in CF-1 mice.
Cancer Lett. 1, 165-172
- 140) POUND, A.W. u. LAWSON, T.A. (1976):
Carcinogenesis by carbamic acid esters and their binding to DNA.
Cancer Res. 36, 1101-1107
- 141) PREUSSMANN, R., HABES, M., HABES, H. u. SCHMÄHL, D. (1982):
Carcinogenicity of N-nitrosodiethanolamine in rats at five different dose levels.
Cancer Res. 42, 5167-5171
- 142) PREUSSMANN, R., IVANKOVIC, S., LANDSCHOTZ, C., GIMMY, J., FLOHR, E. u. GRIESBACH, U. (1974):
Carcinogene Wirkung von 13 Aryldialkyltriazenen an BD-Ratten.
Z. Krebsforsch. 81, 285-310
- 143) PREUSSMANN, R., SCHMÄHL, D. u. EISENBRAND, G. (1977):
Carcinogenicity of N-nitrosopyrrolidine: Dose-response study in rats.
Z. Krebsforsch. 90, 161-166
- 144) RAO, K.V.N. u. VESSELINOVITCH, S.D. (1973):
Age- and sex-associated diethylnitrosamine dealkylation activity of the mouse liver and hepatocarcinogenesis.
Cancer Res. 33, 1625-1627
- 145) REDDY, J.K., RAO, M.S., AZARNOFF, D.L. u. SELL, S. (1979):
Mitogenic and carcinogenic effects of a hypolipidemic peroxisome proliferator, (4-chloro-6-(2,3-xylyldino)-2-pyrimidinylthio)acetic acid (Wy-14,643), in rat and mouse liver.
Cancer Res. 39, 152-161
- 146) REDDY, J.K., RAO, M.S. u. MOODY, D.E. (1976):
Hepatocellular carcinomas in acatalasemic mice treated with nafenopin, a hypolipidemic peroxisome proliferator.
Cancer Res. 36, 1211-1217

- 147) REUBER, M.D. (1976):
Varying degrees of susceptibility of inbred strains of rats to N-2-fluorenyldiacetamide hepatic carcinogenesis.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 37, 525-530
- 148) REUBER, M.D. (1979):
Carcinomas of the liver in female mice fed toluene-2,4-diamine.
Gann 70, 453-457
- 149) REZNIK, G., STINSON, S.F. u. WARD, J.M. (1980):
Lung tumors induced by chronic inhalation of 1,2-dibromo-3-chloro-propane in B6C3F1 mice.
Cancer Lett. 10, 339-342
- 150) REZNIK, G. u. WARD, J.M. (1979):
Carcinogenicity of the hair-dye component 2-nitro-para-phenylene-diamine: Induction of eosinophilic hepatocellular neoplasms in female B6C3F1 mice.
Food Cosmet. Toxicol. 17, 493-500
- 151) RUSSFIELD, A.B., HOMBURGER, F., BOGER, E., DONGEN, C.G. van, WEISBURGER, E.K. u. WEISBURGER, J.H. (1975):
The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) in mice and rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 31, 47-54
- 152) SANDER, J., BORKLE, G. u. BORKLE, V. (1974):
Induktion von Lungentumoren und Harnblasentumoren bei Ratten durch Di-n-butylnitrosamin in Dimethylsulfoxid (DMSO).
Z. Krebsforsch. 82, 83-89
- 153) SCHMAHL, W., GEBER, E. u. LEHMACHER, W. (1985):
Diaplacental carcinogenic effects of 5-azacytidine in NMRI-mice.
Cancer Lett. 27, 81-90
- 154) SCHWEINSBERG, F., KOUROS, M. u. MANNCKE, K. (1979):
Vergleichende Untersuchungen über die organotrope carcinogene Wirkung verschiedener N-Nitrosoverbindungen nach einmaliger bzw. langzeitiger Applikation bei Ratten.
J. Cancer Res. Clin.Oncol. 95, 123-127
- 155) SEROTA, D.G., THAKUR, A.K., ULLAND, B.M., KIRSCHMANN, J.C., BROWN, N.M., COOTS, R.H. u. MORGAREIDGE, K. (1986):
A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. I. Rats.
Food Chem. Toxicol. 24, 951-958
- 156) SEROTA, D.G., THAKUR, A.K., ULLAND, B.M., KIRSCHMANN, J.C., BROWN, N.M., COOTS, R.H. u. MORGAREIDGE, K. (1986):
A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. II. Mice.
Food Chem. Toxicol. 24, 959-963
- 157) SHAH, A.S., SARODE, A.V. u. BHIDE, S.V. (1985):
Experimental studies on mutagenic and carcinogenic effects of tobacco chewing.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 109, 203-207

- 158) SHIBUYA, C. u. HIRONO, I. (1973):
Relations between postnatal days of mice and carcinogenic effect
of cycasin.
Gann 64, 109-110
- 159) SHIRAI, T., KURATA, Y., FUKUSHIMA, S. u. ITO, N. (1984):
Dose-related induction of lung, thyroid, and kidney tumors by
N-bis-(2-hydroxypropyl)nitrosamine given orally to F 344 rats.
Gann 75, 502-507
- 160) SMITH, A.G. u. CABRAL, J.R. (1980):
Liver-cell tumors in rats fed hexachlorobenzene.
Cancer Lett. 11, 169-172
- 161) STONER, G.D., CONRAN, P.B., GREISIGER, E.A., STOBBER, J., MORGAN, M.
u. PEREIRA, M.A. (1986):
Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma
response in strain A/J mice.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 82, 19-31
- 162) STONER, G.D., GREISIGER, E.A., SCHUT, H.A., PEREIRA, M.A., LOEB, T.R.,
KLAUNIG, J.E. u. BRANSTETTER, D.G. (1984):
A comparison of the lung adenoma response in strain A/J mice after
intraperitoneal and oral administration of carcinogens.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 72, 313-323
- 163) STONER, G.D., SHIMKIN, M.B., KNIAZEFF, A.J., WEISBURGER, J.H.,
WEISBURGER, E.K. u. GORI, G.B. (1973):
Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents
by the pulmonary tumor response in strain A mice.
Cancer Res. 33, 3069-3085
- 164) STONER, G.D., SHIMKIN, M.B., TROXELL, M.C., THOMPSON, T.L. u.
TERRY, L.S. (1976):
Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor
response in strain A mice.
Cancer Res. 36, 1744-1747
- 165) STONER, G.D., YOU, M., MORGAN, M.A. u. SUPERCZYNSKI, M.J. (1986):
Lung tumor induction in strain A mice with benzotrichloride.
Cancer Lett. 33, 167-173
- 166) SWENSON, D.H., MILLER, J.A. u. MILLER, E.C. (1975):
The reactivity and carcinogenicity of aflatoxin B1-2,3-dichloride, a
model for the putative 2,3-oxide metabolite of aflatoxin B1.
Cancer Res. 35, 3811-3823
- 167) TAKAHASHI, M., KUROKAWA, Y., MAEKAWA, A., KOKUBO, T., FURUKAWA, F.,
MOCHIZUKI, M., ANJO, T. u. OKADA, M. (1982):
Comparative carcinogenicities of model compounds of metabolically
activated N,N-dibutyl nitrosamine in rats.
Gann 73, 687-694
- 168) TAKAYAMA, S., MASUDA, M., MOGAMI, M., OHGAKI, H., SATO, S. u.
SUGIMURA, T. (1984):
Induction of cancers in the intestine, liver, and various other organs
of rats by feeding mutagens from glutamic acid pyrolysate.
Gann 75, 207-213

- 169) TAKAYAMA, S., NAKATSURU, Y., OHGAKI, H., SATO, S. u.
SUGIMURA, T. (1985):
Carcinogenicity in rats of a mutagenic compound, 3-amino-1,4-
dimethyl-5-H-pyrido(4,3-b)indole, from tryptophan pyrolysate.
Jpn. J. Cancer Res. 76, 815-817
- 170) TANAKA, T., BARNES, W., WILLIAMS, G.M. u. WEISBURGER, J.H. (1985):
Multipotential carcinogenicity of the fried food mutagen 2-amino-3-
methylimidazo(4,5-f)quinoline in rats.
Jpn. J. Cancer Res. 76, 570-576
- 171) TELLER, M.N., BUDINGER, J.M., ZVILICHOVSKY, G., WATSON, A.A.,
Mc DONALD, J.J., STÜHRER, G. u. BROWN, G.B. (1978):
Comparison of the oncogenicities of four structurally isomeric
N-hydroxyxanthines.
Cancer Res. 38, 2038-2042
- 172) TELLER, M.N., GINER-SOROLLA, A., STÜHRER, G., BUDINGER, J.M. u.
BROWN, G.B. (1978):
Oncogenicity of purine 3-oxide and unsubstituted purine in rats.
Cancer Res. 38, 2229-2232
- 173) THEISS, J.C., SHIMKIN, M.B. u. POIRIER, L.A. (1979):
Induction of pulmonary adenomas in strain A mice by substituted
organohalides.
Cancer Res. 39, 391-395
- 174) THEISS, J.C., STONER, G.D., SHIMKIN, M.B. u. WEISBURGER, E.K. (1977):
Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States
drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice.
Cancer Res. 37, 2717-2720
- 175) THORPE, E. u. WALKER, A.I.T. (1973):
The toxicology of dieldrin (HEOD). II. Comparative long-term oral
toxicity studies in mice with dieldrin, DDT, phenobarbitone,
beta-BHC, and gamma-BHC.
Food Cosmet. Toxicol. 11, 433-442
- 176) TOMATIS, L., TURUSOV, V., CHARLES, R.T., BOIOCCHI, M. u.
GATI, E. (1974):
Liver-tumors in CF-1 mice exposed for limited periods to
technical DDT.
Z. Krebsforsch. 82, 25-35
- 177) Toth, B. (1976):
Tumorigenicity of beta-phenylethylhydrazine sulfate in mice.
Cancer Res. 36, 917-921
- 178) TOTH, B. u. ERICKSON, J. (1978):
Lung tumorigenesis by 1,2-diformylhydrazine in mice.
Z. Krebsforsch. 92, 11-16
- 179) TOTH, B. u. ERICKSON, J. (1986):
Cancer induction in mice by feeding of the uncooked cultivated
mushroom of commerce *Agaricus bisporus*.
Cancer Res. 46, 4007-4011

- 180) TOTH, B., NAGEL, D., PATIL, K., ERICKSON, J. u. ANTONSON, K. (1978):
Tumor induction with the N'-acetyl derivative of 4-hydroxymethyl-
phenylhydrazine, a metabolite of agaritine of *Agaricus bisporus*.
Cancer Res. 38, 177-180
- 181) TOTH, B. u. SHIMIZU, H. (1976):
Tumorigenic effect of chronic administration of benzylhydrazine
dihydrochloride and phenylhydrazine hydrochloride in Swiss mice.
Z. Krebsforsch. 87, 267-273
- 182) TOTH, B., TOMPA, A. u. PATIL, K. (1977):
Tumorigenic effect of 4-methylphenylhydrazine hydrochloride in
Swiss mice.
Z. Krebsforsch. 89, 245-252
- 183) TOTH, B., WALLCAVE, L., PATIL, K., SCHMELTZ, I. u. HOFFMANN, D. (1977):
Induction of tumors in mice with the herbicide succinic acid 2,2-
dimethylhydrazine.
Cancer Res. 37, 3497-3500
- 184) UMEZAWA, I., KOMIYAMA, K., KAWAKUBO, Y., NISHIYAMA, Y. u.
HATA, T. (1979):
Tumor development in lung of ddY mice following transplacental
exposure to 1-ethyl-1-nitrosurea.
Gann 70, 379-382
- 185) URAGUCHI, K., SAITO, M., NOGUCHI, Y., TAKAHASHI, K., ENOMOTO, M. u.
TATSUNO, T. (1972):
Chronic toxicity and carcinogenicity in mice of the purified
mycotoxins luteoskyrin and cyclochlorotine.
Food Cosmet. Toxicol. 10, 193-207
- 186) URMAN, H.K., BULAY, O., CLAYSON, D.B. u. SHUBIK, P. (1975):
Carcinogenic effects of niridazole.
Cancer Lett. 1, 69-74
- 187) VESSELINOVITCH, S.D., KOKA, M., MIHAILOVICH, N. u. RAO, K.V.N. (1984):
Carcinogenicity of diethylnitrosamine in newborn, infant, and
adult mice.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 108, 60-65
- 188) VESSELINOVITCH, S.D., KOKA, M., RAO, K.V.N., MIHAILOVICH, N. u.
RICE, J.M. (1977):
Prenatal multicarcinogenesis by ethylnitrosurea in mice.
Cancer Res. 37, 1822-1828
- 189) VESSELINOVITCH, S.D., MIHAILOVICH, N. u. RAO, K.V.N. (1978):
Morphology and metastatic nature of induced hepatic nodular
lesions in C57BL x C3HF1 mice.
Cancer Res. 38, 2003-2010
- 190) VESSELINOVITCH, S.D., RAO, K.V.N. u. MIHAILOVICH, N. (1979):
Transplacental and lactational carcinogenesis by safrole.
Cancer Res. 39, 4378-4380

- 191) WALKER, A.I.T., THORPE, E. u. STEVENSON, D.E. (1973):
The toxicology of dieldrin (HEOD). I. Long-term oral toxicity study
in mice.
Food Cosmet. Toxicol. 11, 415-432
- 192) WANG, H.W., WANG, D. u. DZENG, R.W. (1984):
Carcinogenicity of N-phenyl-1-naphthylamine and N-phenyl-2-naphthyl-
amine in mice.
Cancer Res. 44, 3098-3100
- 193) WARD, J.M. u. WEISBURGER, E.K. (1975):
Intestinal tumors in mice treated with a single injection of
N-nitroso-N-butylurea.
Cancer Res. 35, 1938-1943
- 194) WIESSLER, M. u. SCHMÄHL, D. (1973):
Zur carcinogenen Wirkung von N-Nitrosoverbindungen. 1. Mitteilung:
N-Nitroso-3,6-Dihydrooxazin-1,2 und N-Nitroso-Tetrahydrooxazin-1,2.
Z. Krebsforsch. 79, 114-117
- 195) WIESSLER, M. u. SCHMÄHL, D. (1974):
Zur carcinogenen Wirkung von N-Nitrosoverbindungen. 3. Mitteilung:
N-Nitroso-tetrahydrooxazin-1,3.
Z. Krebsforsch. 82, 257-258
- 196) WIESSLER, M. u. SCHMÄHL, D. (1975):
Zur carcinogenen Wirkung von N-Nitrosoverbindungen. 4. Mitteilung:
N-Nitroso-O,N-Diäthylhydroxylamin.
Z. Krebsforsch. 83, 205-206
- 197) WIESSLER, M. u. SCHMÄHL, D. (1976):
Zur carcinogenen Wirkung von N-Nitrosoverbindungen. 6. Mitteilung:
Methoxymethyl-methylnitrosamin, 1-(Methoxy)-äthyl-äthylnitrosamin,
Methoxymethyl-äthylnitrosamin, 1-(Methoxy)-äthyl-methylnitrosamin
und N-Nitrosooxazolidin.
Z. Krebsforsch. 88, 25-31
- 198) WISLOCKI, P.G., KAPITULNIK, J., LEVIN, W., CONNEY, A.H.,
YAGI, H. u. JERINA, D.M. (1978):
Tumorigenicity of benzo(a)pyrene 4,5-, 7,8-, 9,10-, and 11,12-
oxides in newborn mice.
Cancer Lett. 5, 191-197
- 199) WISLOCKI, P.G., KAPITULNIK, J., LEVIN, W., LEHR, R., SCHAEFER-
RIDDER, M., KARLE, J.M., JERINA, D.M. u. CONNEY, A.H. (1978):
Exceptional carcinogenic activity of benz(a)anthracene 3,4-
dihydrodiol in the newborn mouse and the bay region theory.
Cancer Res. 38, 693-696
- 200) WISLOCKI, P.G., MILLER, E.C., MILLER, J.A., Mc Coy, E.C. u.
ROSENKRANZ, H.S. (1977):
Carcinogenic and mutagenic activities of safrole, 1'-hydroxy-
safrole, and some known or possible metabolites.
Cancer Res. 37, 1883-1891

- 201) WOGAN, G.N., PAGLIALUNGA, S., ARCHER, M.C. u. TANNENBAUM, S.R. (1975):
Carcinogenicity of nitrosation products of ephedrine, sarcosine,
folic acid, and creatinine.
Cancer Res. 35, 1981-1984
- 202) YORK, R.G., STEMMER, K. u. MANSON, J.M. (1984):
Lung tumorigenesis and hyperplasia in offspring associated with
the Ah(d) allele following in utero exposure to 3-methylcholanthrene.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 72, 427-439
- 203) ZWICKER, G.M., CARLTON, W.W. u. TUIITE, J. (1973):
Prolonged administration of *Penicillium viridicatum* to mice:
Preliminary report of carcinogenicity.
Food Cosmet. Toxicol. 11, 989-994

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Professor Dr. A. Luz für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. E. Dahme gilt mein Dank für die Übernahme des Themas der vorliegenden Arbeit an seinen Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Auch bei den Angestellten des Instituts für Pathologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung .

Ganz herzlich möchte ich mich schließlich noch bei meiner Kommilitonin und Freundin Frau Dr. Helga Pasch für die Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts bedanken.

Lebenslauf

Name	Monika Piecha
Geburtsdatum	05.04.1961
Geburtsort	Bad Nauheim
Familienstand	ledig

Schulausbildung

September 67 - Juli 71 Grundschule in Wölfersheim

September 71 - Juni 80 Augustinerschule in Friedberg

Studium

Oktober 80 - September 82 Studium der Veterinärmedizin an der
Justus-Liebig-Universität in Gießen

November 82 - Juli 86 Fortsetzung und Abschluß des Studiums an der
Ludwig-Maximilians-Universität in München
3. Staatsexamen am 08.07.86

